

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

*49044, м. Дніпро
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 № 5 від 22.12.2016 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 22.12.2016 р.**Формат 60x84/8. Друк офсетний.****Папір офсетний. Умовн. друк. арк. 12,0.****Зам. № 182. 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 (Дніпро), **К.М. Амосова** (Київ),
І.М. Бондаренко (Дніпро), **О.З. Бразалук**
(Дніпро), **Л.А. Дзяк** (Дніпро), **В.М. Коваленко**
(Київ), **Г.М. Кременчуцький** (Дніпро),
В.Й. Мамчур (Дніпро), **Е.Л. Насонов** (Москва),
Радд Полік (Великобританія), **В.О. Потапов**
(Дніпро), **А.М. Сердюк** (Київ), **Ю.М. Степанов**
(Дніпро), **В.П. Стусь** (Дніпро), **І.М. Трахтенберг**
(Київ), **Ю.І. Фещенко** (Київ), **Тоні Хью Меррі**
(Великобританія), **М.Г. Шандала** (Москва),
Л.Р. Шостакович-Корецька (Дніпро),
Х.-В. Шпрингорум (Німеччина), **К. Штайнбрюк**
(Німеччина), **Л.М. Юр'єва** (Дніпро)

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 № 4

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

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

ГЕОРГІЙ ВІКТОРОВИЧ ДЗЯК –
ВЕЛИЧ ПОСТАТІ ТА ЖИТТЯ

5

GEORGIY VICTOROVYCH DZYAK –
GREATNESS OF PERSONALITY AND LIFE

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

THEORETICAL MEDICINE

Десятерик В.І., Мамчур Д.В., Котов О.В., Дронов С.М.,
Жилюк В.І. Кореляція окремих біохімічних показників
функціонального стану печінки за умов
експериментальної механічної жовтяниці та курсового
введення L-лізину есцинату та глутаргіну

8

Desjateryk V.I., Mamchur D.V., Kotov O.V., Dronov
S.M., Zhyliuk V.I. The correlation between individual
biochemical parameters of functional state of the liver in
experimental obstructive jaundice and course
administration of L-lysine esinate and glutargine

Брейдак О.А. Експериментальна оцінка гонадотоксичної
дії діазоліну

15

Breydak O.A. Experimental evaluation of gonadotoxic
action of diazolin

Подплетня О.А., Потапова Т.М. Біль у горлі:
самолікування або кваліфікована допомога сімейного
лікаря?

18

Podpletnia O.A., Potapova T.M. Pharyngalgia: self-
treatment or the qualified help of the family doctor?

Кульбашна Я.А., Гудар'ян О.О., Никонов В.В.,
Ідашкіна Н.Г. Ідентифікація спеціальних
компетентностей магістра в галузі стоматології: проект

23

Kulbashna Ya., Gudaryan O.O., Nikonov V.V.,
Idashkina N.G. Identification of special competences for
Master degree in dentistry: draft

Завгородній І.В., Бачинський Р.О., Перцев Д.П.,
Літовченко О.Л., Горголь Н.І. Сполучена дія хімічних
та фізичних чинників на репродуктивну систему щурів в
умовах холодного стресу

28

Zavgorodnii I.V., Bachinskiy R.O., Pertsev D.P.,
Litovchenko O.L., Gorgol N.I. The mixed impact of
chemical and physical factors on reproductive system of
rats in conditions of cold stress

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

Андрюшкова Н.Г., Турчина Н.С., Долінчук Л.В.,
Понятовський В.А., Мельник В.В., Ширококов В.П.,
Трепет Л.М. Генотип ентеровірусів у сироватці крові
хворих на гостре порушення мозкового кровообігу

33

Andryushkova N.G., Turchin N.S., Dolinchuk L.V.,
Ponyatovskyy V.A., Melnik V.V., Shyrobokov V.P.,
Trepet L.N. The genotip of enteroviruses in the blood
serum of patients with acute stroke

Спирідонова Е.В., Ковалёв Е.В. Фактори ризику
перинатальної та акушерської патології в залежності від
цитокінового та оксидативного статусу вагітної

39

Spiridonova Ye.V., Kovalyov Ye.V. Risk factors of
perinatal and obstetric pathology depending on cytokines
and oxidative status of a pregnant

Yur'yeva L.N., Shusterman T.Y., Leonov S.F.,
Varshavskij Ya.S. Catamnesis of organic hallucinosis case at
pituitary macroadenoma

45

Yur'yeva L.N., Shusterman T.Y., Leonov S.F.,
Varshavskiy Ya.S. Catamnesis of organic hallucinosis
case at pituitary macroadenoma

Сакович В.Н., Сердюк В.Н., Клопотькая Н.Г.,
Тарнопольская И.Н. Ефективність дренирования
слезного мешка при дакриоцистоцеле у новонароджених

49

Sakovich V.N., Serdyuk V.N., Klopotskaya N.G.,
Tarnopol'skaya I.N. Efficiency of lachrymal sac drainage
in newborns with dacryocystocele

Філіппова О.Ю. Взаємозв'язки між неалкогольним
стеатозом печінки, антропометричними показниками та
порушеннями у процесах перекисного окиснення ліпідів і
антиоксидантного захисту у хворих з ознаками ожиріння

54

Filippova A.Yu. The interaction between nonalcoholic
steatosis, anthropometric indicators and disturbance of lipid
peroxidation and antioxidant defense in patients with signs
of obesity

Калиш Ю.І., Аметов Л.З., Шаюсупов А.Р.,
Йнгиталиев С.Х., Кабулов М.К. Хроническая
парапротезная инфекция после аллогерниопластики

62

Kalish Yu.I., Ametov L.Z., Shayusupov A.R., Yigitaliev
S.Kh., Kabulov M.K. Chronic paraprosthesis infection
after allohernioplasty

Степанский Д.А., Кременчуцкий Г.Н., Кошевая И.П.,
Величко О.О. Гомо- і гетероадгезивна активність
аутосимбіонтних штамів *Aerococcus Viridans*

67

Stepansky D.A., Kremenchutsky G.N., Koshevaya I.P.,
Velychko Ye.A. Homo- and heteroadhesion activity of
autosymbionts of *Aerococcus Viridans* strains

Шинкаренко Т.В., Шпонька І.С. Аналіз p53-
імунореактивності в астроцитарних пухлинах головного
мозку

72

Shinkarenko T.V., Shpon'ka I.S. Analysis of p53-
immunoreactivity in astrocytic brain tumors

Машенко І.С., Кузник Н.Б., Шостенко А.А. Тактика
етапного лікування обостреного хронічного
генералізованого катарального гінгівіта

78

Mashchenko I.S., Kuznyak N.B., Shostenko A.A. Tactics
of staged treatment of exacerbated chronic generalized
catarrhal gingivitis

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2016 Том XXI № 4

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

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

Гударьян А.А., Дробязго М.Г., Шамрай А.Н.
Особенности непосредственной имплантации при
наличии хронических очагов одонтогенной инфекции

84 Gudaryan A.A., Drobyazgo M.G., Shamrai A.N.
Features of direct implantation in chronic foci of
odontogenic infection

Мащенко И.С., Струк В.И., Ватаманюк Н.В.
Микробиологические и иммунологические критерии
диагностики начальной степени генерализованного
пародонтита на стадии дорентгенологического
проявления

91 Mashchenko I.S., Struk V.I., Vatamanyuk N.V.
Microbiological and immunological diagnostic criteria for
initial degree of generalized periodontitis at the stage of pre
X-ray manifestations

Гударьян А.А., Кузник Н.Б., Дроник И.И. Клинические,
микробиологические, иммунологические и
метаболические особенности возникновения гнойного
процесса в пародонте у больных хроническим
генерализованным пародонтитом

98 Gudaryan A.A., Kuznyak N.B., Dronik I.I. Clinical,
microbiological, immunological and metabolic features of
purulent process occurrence in the periodontium in patients
with chronic generalized periodontitis

**Яковенко Л.М., Єфименко В.П., Макаревич А.Ю.,
Ковтун Т.О.** Травми тимчасових і постійних зубів у дітей
(діагностичні заходи, лікувальна тактика)

**106 Yakovenko L.N., Iefymenko V.P., Makarevich A.Yu.,
Kovtun T.A.** Injuries of deciduous and permanent teeth in
children (diagnostic measures, medical tactics)

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

PREVENTIVE MEDICINE

Федоренко В.І., Риза Л.В., Козак Л.П., Кіцула Л.М.
Динаміка фізичного розвитку молодших школярів
м. Львова

116 Fedorenko V.I., Ryza L.V., Kozak L.P., Kitsula L.M.
Dynamics of physical development of young
schoolchildren in Lviv

Білецька Е.М., Онул Н.М., Калінічева В.В. Порівняльна
оцінка біопротекторної дії цинку в органічній та
неорганічній формі на остеотропність свинцю в
експериментальних умовах

123 Biletska E.M., Onul N.M., Kalinicheva V.V.
Comparative evaluation of bioprotective action of zinc in
organic and inorganic form on osteotropism of lead in
experimental conditions

**Зінченко Т.І., Пельо І.М., Омельчук С.Т.,
Вавріневич О.П.** Гігієнічна оцінка професійного ризику
працівників при застосуванні пестицидів та бакових
сумішей у системі хімічного захисту полуниці

**130 Zinchenko T.I., Pelo I.M., Omelchuk S.T.,
Vavrinevych O.P.** Hygienic assessment of professional
risk for worker, involved in application of pesticides and
tank mixtures in chemical protection of strawberry

Коршун М.М., Руда Т.В., Благая А.В., Антоненко А.М.
Особливості токсикодинаміки та оцінка небезпечності
нового інсектициду піметрозину

**136 Korshun M.M., Ruda T.V., Blagaia A.V.,
Antonenko A.M.** Peculiarities of toxicodynamics and
hazard assessment of pymetrozine, a new insecticide

Панчук О.Ю., Сергета І.В. Гігієнічні основи
професіографічної оцінки стоматологічних спеціальностей
та перспективи її використання у практиці сучасної
профілактичної медицини

146 Panchuk O.Y., Serheta I.V. Hygienic bases of
professionographic assessment of dental specialties and
prospects of its use in the practice of modern preventive
medicine

Крамаренко Н.М., Іванусь С.Г. Особливості фізичного
розвитку дітей міста Дніпра, хворих на муковісцидоз

150 Kramarenko N.N., Ivanus S.H. Physical development of
children of the city Dnipro, patients with cystic fibrosis

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

SOCIAL MEDICINE

Щудро С.А. Захворюваність дітей в Україні: підходи до
аналізу та прогнозування

157 Schudro S.A. Morbidity of children in Ukraine:
approaches to analysis and prognostication

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

A CASE FROM PRACTICE

Чекан М.К., Лоскутова Т.О., Фомичова О.В. Клінічний
випадок виразкової хвороби дванадцятипалої кишки з
перфорацією у породіллі після планового кесаревого
розтину

164 Chekan M.K., Loskutova T.A., Fomicheva Ye.V.
Clinical case of duodenal ulcer with perforation in a
woman after a planned cesarean section

НАШІ ЮВІЛЯРИ

OUR HEROES OF THE DAY

Професор Микола Михайлович Паранько
(до 85-річчя від дня народження)

169 Professor Mykola Mykhailovych Paranko
(to 85-th birthday)

Мокія-Сербіна Світлана Олексіївна

172 Mokiya-Serbina Svitlana Oleksiivna

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2016 Том XXI № 4

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

Виходить 4 рази на рік

Заснований у 1996 році

СТОРІНКИ ІСТОРІЇ

Семенова Л.С., Николаєва Е.В. Значення наукового
наследія Ільи Ільича Мечнікова для розвитку
медицини

Савина Р.В. Из истории профилактической медицины

PAGES OF HISTORY

174 Semenova L.S., Nykolaeva E.V. Significance of
Mechnikov's scientific inheritance for development of
medicine

177 Savyna R.V. From the history of preventive medicine

РЕЦЕНЗІЇ

Вінніков А.І. Рецензія на підручник «Медична
мікробіологія, вірусологія та імунологія». Підручник для
студентів вищих медичних навчальних закладів / за
редакцією В.П. Широбокова. – Вінниця: Нова книга, 2011.
– 952 с.:іл., та його видання російською мовою
«Медицинская микробиология, вирусология и
иммунология. – 2015 г.»

REVIEWS

180 Vinnikov A.I. Review on textbook «Medical
microbiology, virology and immunology». Textbook for
the students of higher medical educational establishments /
edited by V.P. Shyrobokov. – Vinnytsa: Nova kniha, 2011.
– 952 p. with ill., and its edition in Russian «Medical
microbiology, virology and immunology. – 2015.»

ПАМ'ЯТІ ВЧЕНОГО

Сягайло Петро Трохимович
Пам'яті талановитого вченого присвячується
(до 80-ти річчя від дня народження)

IN MEMORY OF SCIENTIST

183 Syahailo Petro Trokhymovych
To commemoration of a talented scientist is devoted
(to 80-th birthday)

ГЕОРГІЙ ВІКТОРОВИЧ ДЗЯК – ВЕЛИЧ ПОСТАТІ ТА ЖИТТЯ



*Нет! Никогда не умирает тот,
Чья жизнь прошла светло и беспорочно,
Чья память незабвенная живет,
В сердцах людей укоренившись прочно.
Лопе де Вега*

Глибокий смуток і печаль охопили колектив Дніпропетровської медичної академії, весь медичний і науковий світ, громадкість та спільноту: 24 листопада 2016 року на 72 році життя пішов з життя ректор ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», член президії Національної академії медичних наук України, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України у галузі науки і техніки, академік Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор Георгій Вікторович Дзяк.

Відлетіла у вищий світ вічності душа видатної особистості, пішов унікальний вчений та організатор охорони здоров'я і медичної освіти,

провідний фахівець у галузі кардіології та ревматології, велич життя якого назавжди викарбувала золоті сторінки розвитку медичної науки і практики в Україні.

Нелегка доля та дуже цікаве життя Георгія Вікторовича було насичене напруженою науковою і лікарською роботою, педагогічною та громадською діяльністю. Свій професійний життєвий шлях від студента до ректора Георгій Вікторович пройшов у Дніпропетровській медичній академії, до останку присвятивши себе високому служінню на благо здоров'я людей.

Георгій Дзяк у 1968 році закінчив з відзнакою Дніпропетровський орден Трудового Червоного Прапора медичний інститут за спеціальністю

«Лікувальна справа». У період навчання в аспірантурі академії в 1970 році захистив кандидатську дисертацію «Особливості зовнішнього дихання і кардіогемодинаміки у спортсменів-плавців, підводників і водолазів».

У 1971 році був обраний асистентом кафедри госпітальної терапії ДМІ, у 1980 році блискуче захистив докторську дисертацію «Гіпертрофія і дистрофія міокарда як наслідок гіперфункції серця», яка визначила новий напрям у фундаментальних наукових дослідженнях у кардіології. З 1979 року – він завідувач кафедри госпітальної терапії № 1 ДМІ, а з 1981 року – кафедри госпітальної терапії № 2, в подальшому перейменованої в кафедру внутрішньої медицини № 3.

Як спадкоємець та продовжувач справи батька – видатного клініциста, вченого, професора Віктора Миколайовича Дзяка, Георгій Вікторович зберігав найкращі традиції вітчизняної терапевтичної школи: чуйне та уважне ставлення до хворого, бездоганність у виконанні свого професійного обов'язку, самовіддане служіння науці, висока вимогливість та вміння організувати роботу колективу з найбільшою віддачею. У 1983 році йому присвоєно звання професора. З 1987 року працював проректором з навчальної роботи та першим проректором.

У 1996 році Г.В. Дзяк був призначений ректором Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України. Потім ще тричі викладацький та студентський колективи виявили йому високу довіру бути керманічем академії. Останні демократичні вибори ректора ДМА у жовтні 2016 року знову підтвердили його беззаперечний авторитет та лідерство.

Академік Георгій Вікторович Дзяк був всевітньо відомим вченим у галузі терапії та кардіології. Ним досліджено механізми адаптації хворих з ревматичними вадами серця, охарактеризовано типи порушень легеневого та серцевого кровообігу, запропоновано нові способи профілактики і лікування хворих на ревматизм, досліджено особливості порушень функції серця при гіпертонічній та ішемічній хворобах серця та вадах серця в різних вікових групах. Під його керівництвом розроблені сучасні стандарти та настанови щодо лікування ішемічної хвороби серця, атеросклерозу, тромбоемболії, артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності, які широко застосовуються у практичній медицині. За визначні наукові досягнення в 1997 році його було обрано дійсним членом Національної академії медичних наук України.

За 20 років під керівництвом Георгія Вікторовича Дзяка ДЗ «Дніпропетровська державна

медична академія МОЗ України» за рівнем якості підготовки лікарів і провізорів та пріоритетністю наукових досліджень увійшла до числа провідних східноєвропейських лідерів медичної освіти. Численні інновації в українській медичній освіті: ліцензійний інтегрований іспит, кредитно-модульна система підготовки, практично-орієнтовані іспити – були запроваджені як пілотні проекти під керівництвом Г.В. Дзяка саме в академії. Про це свідчать численні закордонні відзнаки викладацького колективу та престижність навчання в медичній академії на Дніпрі, яка стала відомою в багатьох країнах світу.

За його ініціативи була створена та активно розвивається Університетська клініка Дніпропетровської медичної академії. За роки його подвижницької лікарської діяльності він особисто опікувався здоров'ям десятків тисяч хворих.

Георгієм Вікторовичем Дзяком була підготовлена блискуча плеяда вчених та лікарів, які працюють в Україні й далеко за її межами, що дає всі підстави вважати його фундатором двох наукових шкіл України – кардіологів і ревматологів.

Наукове надбання Георгія Вікторовича налічує декілька десятків монографій, підручників, методичних та навчальних посібників, 42 патенти на винаходи та наукові відкриття, більше 600 статей з різних питань внутрішньої медицини, найулюбленішими серед яких завжди були проблеми кардіології і ревматології. Під його керівництвом захищені 22 докторські і 74 кандидатські дисертації.

Наукові праці Георгія Вікторовича отримали гідне міжнародне визнання, були відзначені багатьма високими нагородами, а їх автор – вражаючими почестями.

Влада та люди високо цінували високі людські та професійні якості академіка Г.В. Дзяка. Він був неодноразово відзначений високими урядовими нагородами: орденом «За заслуги» III ступеня (1997), II ступеня (2001), медаллю «За заслуги в охороні здоров'я» імені М.Д. Стражеска (2001). Відзначений Почесними грамотами Верховної Ради та Кабінету Міністрів України. Академік Г.В. Дзяк був нагороджений золотою медаллю Альберта Швейцера за великі заслуги у справі гуманізму та медицини, орденом «Святого Станіслава» IV ступеня (2001), орденом Пошани (Придністровська Молдавська Республіка, 2009), медаллю «За верную службу городу» (2000), нагородою міжнародного відкриття Рейтинга популярності і якості «Золота фортуна» (2001 р.). Багаторічне служіння Георгія Вікторовича Дзяка

людям нагороджено головою обласної державної адміністрації знаком «За розвиток регіону» (2000 р.), знаком «Кращий роботодавець року» (2005 р.).

Георгій Вікторович Дзяк – визнаний вчений у нашій країні та у світі. Г.В. Дзяк – член президії НАМН України, член наукової ради НАМН України, голова проблемної комісії МОЗ та НАМН України «Кардіологія та ревматологія», член президії спеціалізованої ради при Міністерстві освіти і науки України, заступник голови Асоціації кардіологів України, дійсний член, академік Нью-Йоркської академії наук (1998) та Академії медицини Польщі (1998), член Європейського кардіологічного товариства, член Американської асоціації артеріальної гіпертензії, дійсний член Петровської академії наук та мистецтв Росії, міжнародної професорської асоціації, заступник головного редактора «Український кардіологічний журнал», головний редактор журналу «Медичні перспективи», почесний професор Дніпропетровського Національного університету ім. Олесья Гончара. Він був Почесним громадянином м. Дніпропетровська, депутатом

Дніпропетровської міської ради, почесним членом Української федерації вчених.

Незаурядний талант лікаря, вченого, педагога, організатора охорони здоров'я, висока духовність, чутливість до проблем усіх оточуючих створили Георгію Вікторовичу беззаперечний моральний авторитет і щирю повагу та любов серед колег, вчених, лікарів, його учнів і всіх, хто його знав. Для його учнів та послідовників Георгій Вікторович завжди був та залишиться ідеалом цілеспрямованості, творчого наукового подвигу, найвищого професіоналізму, істинної доброти, людяності і великої людської мудрості.

Втрата Георгія Вікторовича непоправна для рідних і близьких, усього колективу Дніпропетровської медичної академії, в якій він працював протягом багатьох років, долучаючи свій неоціненний внесок у розвиток вітчизняної медичної науки та освіти. Людина дивовижної долі, Георгій Вікторович залишив про себе добру пам'ять у серцях хворих, своїх колег та учнів.

Ми схиляємо голову перед пам'яттю Великого Вченого і Вчителя та пишаємось, що нам пощастило бути його сучасниками...

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
Кафедра внутрішньої медицини № 3
Редколегія та редакція журналу «Медичні перспективи»*

УДК 616.36-008.5-092.9-085:577.1

**В.І. Десятерик,
Д.В. Мамчур,
О.В. Котов,
С.М. Дронов,
В.І. Жилюк**

КОРЕЛЯЦІЯ ОКРЕМИХ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕХАНІЧНОЇ ЖОВТЯНИЦІ ТА КУРСОВОГО ВВЕДЕННЯ L-ЛІЗИНУ ЕСЦИНАТУ ТА ГЛУТАРГІНУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
вул. Дзержинського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Dzerzhinsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: mamchur.doc@mail.ru

Ключові слова: експериментальна механічна жовтяниця, супероксиддисмутаза, малоновий діальдегід, окисна модифікація білка, білірубін, печінкові трансамінази, кореляційний зв'язок

Key words: experimental obstructive jaundice, superoxide dismutase, malonic dialdehyde, oxidative modification of proteins, bilirubin, hepatic transaminases, correlation

Реферат. Корреляция отдельных биохимических показателей функционального состояния печени в условиях экспериментальной механической желтухи и курсового введения L-лизина эсцината и глутаргина. Десятерик В.И., Мамчур Д.В., Котов А.В., Дронов С.Н., Жилюк В.И. Целью настоящего исследования служило определение корреляционных связей между показателями состояния оксидантно-антиоксидантного напряжения в крови экспериментальных животных, а также содержанием билирубина и активностью ферментов в условиях экспериментальной механической желтухи. Исследования проведены на 84 половозрелых крысах-самцах линии Вистар, массой 180-230 г. Животные были распределены на 4 группы: интактные (n=12), контроль (n=24), L-лизина эсцинат (0,5 мг/кг, n=24) и Глутаргин (40 мг/кг, n=24). Выделение и перевязка общего желчного протока проводились ниже конfluence в условиях общей анестезии. Исследуемые препараты вводились 1 раз в сутки, внутривентриально. Оценку эффективности проводимой терапии проводили на 4 и 10-е сутки эксперимента. Содержание малонового диальдегида (МДА), альдегид- (АФГ) и кетонфенилгидразонов (КФГ), билирубина, а также активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, аспартат- (АлАТ) и аланинаминотрансферазы (АсАТ) в крови определяли с использованием общепринятых методик. Проведенными исследованиями определены коррелятивные связи между традиционными показателями (билирубин, АсАТ, АлАТ) и показателями, характеризующими состояние оксидантно-антиоксидантного напряжения (МДА, АФГ, КФГ, СОД, каталаза). Установлена высокая степень корреляции между ними. Результаты позволяют опосредованно оценивать интенсивность процессов окислительного метаболизма в печени, что может быть использовано в клинике для оценки степени тяжести больных с прогрессирующей механической желтухой.

Abstract. The correlation between individual biochemical parameters of functional state of the liver in experimental obstructive jaundice and course administration of L-lysine escinate and glutargine. Desjateryk V.I., Mamchur D.V., Kotov O.V., Dronov S.M., Zhyliuk V.I. The aim of this study was to determine the correlations between markers of oxidant-antioxidant stress in the blood of experimental animals, as well as the content of bilirubin and activity of enzymes in experimental obstructive jaundice. Studies were conducted on 84 adult male Wistar rats (180-230 g). Animals were divided into 4 groups: intact (n = 12), control (n = 24), L-lysine escinate (0,5 mg/kg, n = 24) and glutargin (40 mg/kg, n = 24). The isolation and ligation of the common bile duct below confluence was carried out under general anesthesia. The test preparations were administered 1 time per day, intraperitoneally. Evaluation of the treatment efficacy was carried out on 4th and 10th day of the study. The content of malonic dialdehyde (MDA), aldehyde- (APH) and ketone-phenylhydrazones (CPH), bilirubin and the activity of superoxide dismutase (SOD), catalase, aspartate aminotransferase (ALT) and alanine aminotransferase (AST) in the blood were determined using conventional techniques. The correlation links between common markers (bilirubin, AST, ALT) and indicators characterizing oxidant-antioxidant stress (MDA, APH, CPH, SOD, catalase) were determined in the study. High rate of correlation between them was established. The results allow to evaluate indirectly the intensity of oxidative metabolism processes in the liver, which can be used in clinical practice to assess the severity degree of the patients with progressive obstructive jaundice.

При механічній жовтяниці причинами виникнення ендогенної інтоксикації можуть бути

продукти фізіологічного обміну речовин у високих концентраціях (лактат, піруват, сечова

кислота, сечовина, креатинін, білірубін, глюкозонід тощо), «вторинні» продукти метаболізму, накопичення яких в організмі є наслідком пригнічення функцій природної детоксикації та екскреції, і бактеріохолія внаслідок тривалого (гострого або хронічного) порушення відтоку жовчі, яка характерна для ретенційного типу ендогенної інтоксикації [1, 3].

На фоні порушеного печінкового енергообміну швидко приєднуються системні метаболічні порушення, які в сукупності з прогресуванням ендогенної інтоксикації призводять до розвитку гострої післяопераційної печінкової недостатності, котра є визначальною для наслідків хвороби [6].

Однією з ланок патогенезу механічної жовтяниці, що прогресує, є порушення мікроциркуляції, яке призводить до зниження перфузії печінкової тканини, викликає розвиток дисбалансу між доставкою кисню і ступенем його споживання тканинами. Такі патологічні зміни ініціюють анаеробне окиснення, підвищуючи тим самим концентрацію вільних радикалів у тканинах. Основою виникнення та розвитку оксидантного стресу є гіперпродукція активних форм кисню (АФК). АФК за умов антиоксидантної недостатності окиснювально модифікують білки, ліпіди, ДНК мембран та інші органели клітин, сприяють розвитку енергодефіциту. Сумарний ефект окиснювальної модифікації макромолекул, енергетичного дефіциту та порушення транспорту кисню зумовлює комплекс змін, які спочатку призводять до суттєвих порушень активності клітини, а потім і до їх загибелі [7].

Клінічне використання показників, які характеризують стан процесів окиснювального метаболізму в тканинах печінки, зокрема активність супероксиддисмутази (СОД) та каталази, а також вміст малонового діальдегіду (МДА), альдегідних та карбоксильних груп амінокислотних залишків – альдегідфенілгідразонів (АФГ) та кетонфенілгідразонів (КФГ) є досить проблематичним і пов'язане зі значними економічними витратами. Уникнути виконання таких «специфічних», однак нестандартних і одночасно інформативно значущих досліджень, можливо лише у випадку встановлення наявності кореляційних зв'язків між вказаними та «традиційними, стандартними» показниками (вміст у крові білірубину та активність ферментів).

Мета нашого дослідження полягала у визначенні кореляційних зв'язків між показниками стану оксидантно-антиоксидантної напруги в крові експериментальних тварин та вмістом

білірубину й активністю ферментів за умов експериментальної механічної жовтяниці.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідженні було використано 84 статевозрілі щури-самці лінії Вістар, вагою 180-230 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію при вільному доступі до води та їжі в умовах інвертованого світла 8.00-20.00 при температурі 22 ± 2 °С.

Дослідження проведені на базі кафедри фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро). Всі експерименти (анестезія, введення лікарських засобів, виведення тварин з експерименту тощо) повною мірою відповідали принципам Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Тварини були розподілені на дві основні групи (n=48), групу контролю (n=24) та групу інтактних тварин (n=12). Усі тварини основних та контрольної груп були прооперовані за умов загальної анестезії шляхом лапаротомії в правому підбер'ї. Виділення загальної жовчної протоки та її подальша перев'язка проводилася нижче конfluence [4]. Хірургічне втручання здійснювали після попередньої 24-годинної депривації їжі, при збереженому доступі до води.

У групі інтактних тварин ніякі втручання та маніпуляції не виконувались.

З метою вивчення активності процесів вільнорадикального окиснення у печінці по мірі прогресування жовтяниці та встановлення впливу досліджуваних лікарських засобів з наявною гепатопротекторною активністю на перебіг цих процесів, з першої доби після оперативного втручання, щурам першої основної групи (n=24), 1 раз на добу, внутрішньоочеревинно, вводили L-лізину есцинат у дозах, загальноприйнятих для доклінічних досліджень: 0,5 мг/кг («L-лізину есцинат[®]», розчин для ін'єкцій, ампули 0,5 мг/5мл, «Корпорація «Артеріум», АТ «Галичфарм», Україна). Щурам другої основної групи (n=24) також 1 раз на добу внутрішньоочеревинно вводили глутаргін у дозі 40 мг/кг («Глутаргін», розчин для ін'єкцій, ампули 200 мг/5 мл, «Здоров'я», Україна). Тваринам контрольної групи внутрішньоочеревинно вводили фізіологічний розчин в об'ємі 5 мл/кг. Оцінку ефективності експериментальної терапії досліджували на 4-у та 10-у доби після моделювання механічної жовтяниці.

По мірі прогресування жовтяниці оцінювався стан окиснювального метаболізму в гомогенатах печінки. Маркерами окиснювального стресу слугували: активність ферментів системи антиоксидантного захисту - супероксиддисмутази (СОД) та каталази, а також вміст кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів – малонового діальдегіду (МДА) та рівні продуктів окисної модифікації білкових молекул – альдегідфенілгідрозонів (АФГ) і карбоксифенілгідрозонів (КФГ). Для цього на 4-у (n=12) та 10-у (n=12) доби тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Після проведення декапітації проводили забір крові та екстракцію тканин печінки, з яких готували гомогенати. Вміст МДА [2], АФГ і КФГ [9], а також активність СОД [8] і каталази [5] визначали спектрофотометрично за допомогою загальноприйнятих методів. Вміст білірубину та активність ферментів (АлАТ, АсАТ) у крові визначали за загальноприйнятими методиками, з

використанням напівавтоматичного біохімічного аналізатора «НТІ Biochem SA» (США).

Дані, отримані під час експерименту, обробляли методами біостатистики за допомогою програми STATISTICA 6.1 (серійний номер AGAR 909 E415822FA). Встановлення достовірності міжгрупових відмінностей проводилося за допомогою t-критерію Стьюдента, критерію рангових сум Вілкоксона (Wilcoxon Rank-Sum test), критерію Манна-Уїтні та методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Для перевірки гіпотези про значущість вибірових коефіцієнтів кореляції враховували обмеженість об'єму вибірки, пов'язану з кількістю використаних щурів, та застосовували перетворення Фішера.

Відмінності вважали статистично достовірними при рівні $p \leq 0,05$.

У випадку лінійної залежності між випадковими величинами їх взаємозв'язок визначався значеннями коефіцієнтів кореляції ρ , які наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Рівні взаємозв'язку між випадковими величинами

Модуль коефіцієнта кореляції	Взаємозв'язок між величинами
$0,00 \leq \rho < 0,20$	Зв'язок практично відсутній
$0,20 \leq \rho < 0,50$	Існує слабкий зв'язок
$0,50 \leq \rho < 0,75$	Існує середній зв'язок
$0,75 \leq \rho < 0,95$	Існує сильний зв'язок
$0,95 \leq \rho \leq 1,00$	Зв'язок практично функціональний

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що по мірі прогресування жовтяниці в експериментальних тварин рівень білірубину в крові збільшувався майже в 2 рази ($p < 0,05$) порівняно з показниками групи інтактних тварин (табл. 3). Також зростали і значення активності трансаміназ (табл. 2). Так, на 4-у добу дослідження активність АлАТ зростала на 75,0% ($p < 0,05$), а на 10-у добу вона вже на 233,6% ($p < 0,05$) переважала показники групи інтактного контролю. Водночас активність АсАТ також збільшувалась на 65,9% ($p < 0,05$) та 119,6% ($p < 0,05$) у відповідні проміжки часу.

Рівень СОД на 4-у добу моделювання жовтяниці статистично достовірно знижувався на 40% ($p < 0,05$), а на 10-у добу – на 72,7% ($p < 0,05$)

порівняно з відповідними показниками групи інтактних щурів. Однонаправлений характер змін реєстрували також і щодо активності каталази (табл. 2). Водночас вміст МДА, а також альдегідних та карбоксильних продуктів окиснювальної модифікації білка в тканині печінки характеризувався статистично значущим зростанням (табл. 2). Зокрема, на 4 і 10-у доби досліджень зростання рівнів АФГ становило 208,5% ($p < 0,05$) та 328% ($p < 0,05$) відповідно. При цьому збільшення концентрації КФГ, які вважаються більш токсичними, реєстрували на рівні 321,9% ($p < 0,05$) і 343,2% ($p < 0,05$) відповідно, у вказані проміжки часу (табл. 3).

Оцінка інтенсивності процесів ПОЛ у печінці щурів і активності трансаміназ у сироватці крові за умов експериментального еквіваленту механічної жовтяниці

Показник	Статист. показник	Інтактні щури	Механічна жовтяниця (контроль)	L-лізину есцинат	Глутаргін	
СОД, акт.од./мг білка	4-а доба	$M \pm m$ %	0,040±0,0030	0,024±0,0021 -40,0%**	0,029±0,0018 +20,8%	0,025±0,0024 +4,2%
	10-а доба	$M \pm m$ %	0,077±0,0032	0,021±0,0058 -72,7%**	0,033±0,0060 +57,1%*	0,029±0,0019 +38,1%*
МДА, нМоль/мг білка	4-а доба	$M \pm m$ %	0,096±0,0011	0,143±0,0025 +48,9%**	0,119±0,0007 -16,8%	0,125±0,0025 -12,6%
	10-а доба	$M \pm m$ %	0,116±0,0016	0,191±0,0012 +64,6%**	0,152±0,0004 -20,4%	0,185±0,0006 -3,1%
АлАТ, мкмоль/год×мл	4-а доба	$M \pm m$ %	0,28±0,022	0,49±0,012 +75,0%**	0,33±0,033 -32,6%*	0,39±0,041 -20,4%
	10-а доба	$M \pm m$ %	0,33±0,020	1,10±0,036 +233,6%**	0,67±0,077 -39,1%*	0,61±0,074 -44,5%*
АсАТ, мкмоль/год×мл	4-а доба	$M \pm m$ %	0,47±0,022	0,78±0,030 +65,9%**	0,56±0,023 -28,2%*	0,63±0,029 -19,2%
	10-а доба	$M \pm m$ %	0,51±0,020	1,12±0,030 +119,6%**	0,70±0,021 -37,5%*	0,72±0,028 -35,7%*

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ (відмінності достовірні відносно показників контролю); 2. ** – $p < 0,05$ (відмінності достовірні відносно показників інтактних).

При застосуванні L-лізину есцинату та глутаргіну за умов експериментальної механічної жовтяниці, на 4-у та 10-у добу спостерігали такі зміни вищезазначених показників.

Так, вже на 4-у добу прогресування жовтяниці на фоні введення L-лізину есцинату відмічали зростання активності СОД на 20,8% ($p > 0,05$); а 10-денний курс терапії препаратом сприяв статистично значущому збільшенню показників активності ферменту на 57,1% ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю. Активність каталази підвищувалася на 70,4% ($p < 0,05$) на 4-у добу експерименту і залишалася на вказаному рівні ($p < 0,05$) до 10-ї доби. Вміст МДА на фоні експериментального холестазу, за умов курсової терапії препаратом протягом 10 діб змінювався в бік редукції патологічного підвищення, проте дещо меншою мірою, ніж вищезазначених показників стану системи антиоксидантного захисту ($p < 0,05$). Водночас, L-лізину есцинат сприяв зменшенню на 35,2% ($p < 0,05$, 4-а доба) і 53,4% ($p < 0,05$, 10-а доба) вмісту білірубину. При зіставленні з інтактними тваринами, наприкінці дослідження, концентрація білірубину тільки на 35% перевищувала показники інтактних тварин,

тоді як у тварин контрольної групи зростання вмісту цього метаболіту становило 190% ($p < 0,05$).

Стабілізаційний вплив глутаргіну щодо продуктів окиснювальної модифікації білка був дещо слабшим: зниження АФГ рееструвалося на рівні 14,6% ($p > 0,05$) та 49,8% ($p < 0,05$) на 4 та 10-у добу, а КФГ - 30,2% ($p < 0,05$) та 18,4% ($p > 0,05$) відповідно порівняно з відповідними показниками контролю. При цьому стабілізаційний вплив засобу щодо вмісту МДА за таких умов експерименту практично не виявлявся, обмежуючись незначним коливанням на рівні 12,6% ($p > 0,05$, 4-а доба) та 3,1% ($p > 0,05$, 10-а доба) (табл. 2, 3).

Враховуючи вищенаведені дані щодо зміни дослідних показників на тлі прогресуючої механічної жовтяниці, для кореляційного аналізу нами були відібрані такі, найбільш значущі показники: СОД, АФГ, АлАТ, АсАТ і білірубін. Разом з цим, необхідно підкреслити, що інформація, яка була здобута за допомогою саме цих показників, у деякому сенсі дублюється, тобто визначені показники є взаємно залежними. Така інформація дозволяє з більшою ймовірністю ставитись до результатів дослідження.

Оцінка процесів окиснювальної модифікації білка в печінці щурів і рівня білірубину в сироватці крові за умов експериментального еквіваленту механічної жовтяниці

Показник	Статист. показник	Інтактні щури	Механічна жовтяниця (контроль)	L-лізину есцинат	Глутаргін	
АФГ, у.о./г білка	4-а доба	M ± m %	5,77±0,15	17,8±0,80 +208,5%**	10,4±0,36 -41,6%*	15,2±0,17 -14,6%
	10-а доба	M ± m %	5,35±0,18	22,9±1,23 +328,0%**	8,37±0,78 -63,4%*	11,5±0,83 -49,8%*
КФГ, у.о./г білка	4-а доба	M ± m %	7,3± 0,2	30,8±1,22 +321,9%**	15,1±0,30 -50,9%*	21,5±0,53 -30,2%*
	10-а доба	M ± m %	8,1±0,44	35,9±0,85 +343,2%**	14,6±0,92 -59,3%*	29,3±0,99 -18,4%
Білі-рубін, мкмоль/л	4-а доба	M ± m %	32,5±3,21	101,2±9,34 +211,3%**	65,6±3,11 -35,2%*	81,2±4,89 -19,7%
	10-а доба	M ± m %	40,1±2,44	116,3±10,87 +190,0%**	54,2±2,78 -53,4%*	78,3±4,33 -32,7%*

Примітки: 1. * – p < 0,05 (відмінності достовірні відносно показників контролю), 2. ** – p < 0,05 (відмінності достовірні відносно показників інтактних).

З метою дослідження взаємозв'язку між відібраними показниками були обчислені парні коефіцієнти кореляції, значення яких наведені на рисунках 1-4.

Аналіз цих даних показав, що між показниками СОД, АФГ та АлАт, АсАт і білірубіном у визначені часові інтервали та при різних видах досліджень існував виражений зв'язок ($0,75 \leq |\rho| < 0,95$). Виняток мав місце для групи

контролю: на 4-у добу експерименту коефіцієнт кореляції між АсАт і АФГ становив -0,533, що вказувало на середній зв'язок ($0,50 \leq |\rho| < 0,75$), а коефіцієнт кореляції між білірубіном і СОД становив -0,418, що підтверджувало слабкий зв'язок ($0,20 \leq |\rho| < 0,50$). У свою чергу, при лікуванні глутаргіном на 4-у добу коефіцієнт кореляції між АФГ і білірубіном становить 0,658, що вказує на середній зв'язок ($0,50 \leq |\rho| < 0,75$).

Значення меж довірчих інтервалів коефіцієнтів кореляції між відібраними показниками СОД, АФГ та АлТ, АсТ і білірубіном

Час	4-а доба							
	Інтактні щури		Контроль		Глутаргін		L-лізину есцинат	
	СОД	АФГ	СОД	АФГ	СОД	АФГ	СОД	АФГ
АлАт	(0,83;0,97)	(-0,98;-0,91)	(0,74;0,95)	(-0,82;-0,30)	(0,67;0,94)	(-0,99;-0,93)	(0,78;0,96)	(-0,98;-0,88)
АсАт	(0,76;0,95)	(-0,97;-0,83)	(0,93;0,99)	(-0,77;-0,17)	(0,71;0,94)	(-0,91;-0,57)	(0,84;0,97)	(-0,97;-0,84)
Білірубін	(0,75;0,95)	(-0,89;-0,51)	(-0,70;-0,02)	(0,93;0,98)	(-0,96;-0,80)	(0,35;0,84)	(-0,97;-0,87)	(0,51;0,89)
Час	10-а доба							
	Інтактні щури		Контроль		Глутаргін		L-лізину есцинат	
	СОД	АФГ	СОД	АФГ	СОД	АФГ	СОД	АФГ
АлАт	(0,84;0,97)	(-0,96;-0,79)	(0,86;0,97)	(-0,99;-0,93)	(0,81;0,96)	(-0,99;-0,98)	(0,86;0,97)	(-0,99;-0,98)
АсАт	(0,75;0,95)	(-0,89;-0,52)	(0,88;0,98)	(-0,98;-0,89)	(0,87;0,97)	(-0,94;-0,70)	(0,85;0,97)	(-0,93;-0,68)
Білірубін	(0,62;0,92)	(-0,87;-0,44)	(-0,98;-0,91)	(0,94;0,99)	(-0,95;-0,76)	(0,59;0,91)	(-0,96;-0,78)	(0,73;0,94)

Враховуючи, що кількість спостережень обмежена ($n = 12$), ми скористалися статистичними методами для перевірки достовірності отриманих величин. Розрахунки показали, що з довірчою ймовірністю $P=0,9$ можна стверджувати, що коефіцієнти кореляції є значущими, крім коефіцієнта кореляції між білірубіном і СОД для групи контролю на 4-у добу. Однак при рівні значущості $\alpha=0,2$, з довірчою ймовірністю $P=0,8$ коефіцієнт кореляції між СОД і білірубіном для групи контролю на 4-у добу є значущим.

Зважаючи на те, що наведені коефіцієнти кореляції є значущими, знайдені межі довірчих інтервалів для коефіцієнтів кореляції, наведених на рисунках 1-4 (табл. 4).

Згідно з наведеними результатами, в основному довірчі інтервали відповідали сильному

зв'язку, оскільки знаходились у межах $[0,75;1)$ (табл. 4). Разом з тим, серед довірчих інтервалів, які пов'язані з білірубіном, зустрічались такі, які відповідали середньому зв'язку, оскільки знаходились у межах $[0,5;1)$. Встановлені відмінності серед меж довірчих інтервалів коефіцієнтів кореляції в основному пов'язані з невеликим обсягом статистичного матеріалу (кількість експериментальних тварин у кожному з дослідів становила 12).

Представлені нижче рисунки підтверджують виражений кореляційний зв'язок між СОД, АФГ, з одного боку, та АлТ, АсТ і білірубіном, з іншого, на 4-у та 10-у доби експерименту у щурів, яким проводили експериментальну терапію L-лізином есцинатом та глутаргіном (рис. 1-4).

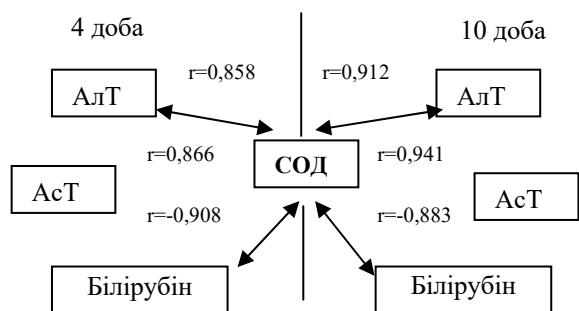


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між СОД та АлТ, АсТ, білірубіном на 4-у та 10-у доби експерименту у щурів, яких лікували глутаргіном

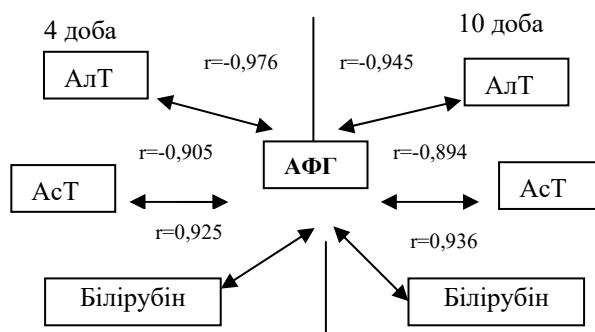


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між АФГ та АлТ, АсТ, білірубіном на 4-у та 10-у доби експерименту у щурів, яких лікували глутаргіном

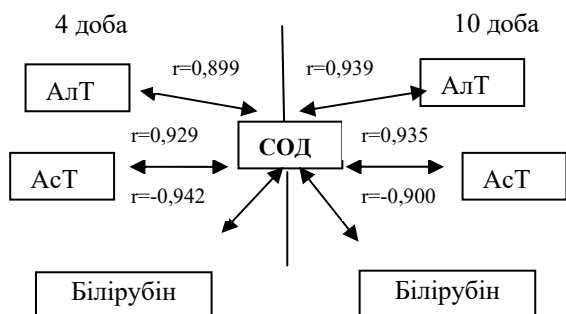


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між СОД та АлТ, АсТ, білірубіном на 4-у та 10-у доби експерименту у щурів, яких лікували L-лізином есцинатом

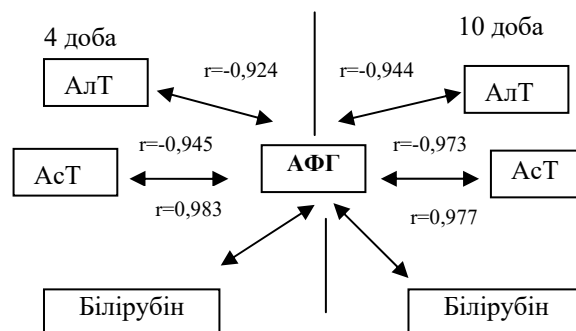


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між АФГ та АлТ, АсТ, білірубіном на 4-у та 10-у доби експерименту у щурів, яких лікували L-лізином есцинатом

Таким чином, статистичний аналіз кореляційних зв'язків між СОД, АФГ, з одного боку, та АлТ, АсТ і білірубіном, з другого, виявився

досить сильним. Це означає, що саме такі показники в крові, як АлТ, АсТ і рівень білірубину, здатні відображати більш глибинні

патологічні порушення, які виникають у печінці за умов механічної жовтяниці, ніж вважалося раніше. Зростання рівня білірубину та ферментів у крові на тлі прогресуючої механічної жовтяниці свідчить про тяжкі порушення мікроциркуляції в печінці, з прогресуванням процесів анаеробного окиснення, гіперпродукцією активних форм кисню, який, у свою чергу, окиснювально модифікує білки, ліпіди, ДНК, мембрани та інші органели клітин, сприяє розвитку енергодефіциту та призводить до суттєвих змін активності клітини з подальшою їх загибеллю. Крім того, проведений нами кореляційний аналіз показав, що для оцінки ефективності використання тих чи інших гепатопротекторів немає необхідності використовувати будь-які інші «специфічні» показники, ніж «звичайні, традиційні», такі як АсТ, АлТ та рівень білірубину. Саме ці показники, змінюючись у динаміці, здатні об'єктивно демонструвати ефективність

або неефективність протекторної терапії, яка проводиться хворим на механічну жовтяницю.

ВИСНОВКИ

1. Статистичний аналіз біохімічних показників стану печінки за умов експериментальної механічної жовтяниці та їх зміни, залежно від використаних для лікування препаратів, свідчить про сильний кореляційний зв'язок між показниками білірубину і ферментів, з одного боку, та величинами, що характеризують окиснювальний метаболізм печінки, з другого.

2. Одержані результати надають додаткову можливість за традиційними показниками функціонального стану печінки (білірубін, АлТ, АсТ) опосередковано судити про окиснювальний метаболізм у печінці та її антиоксидатний стан, що може бути використано в клініці в якості важливого доповнення до клінічної оцінки стану тяжкості хворих з механічною жовтяницею, що прогресує.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гальперин Э.И. Темп декомпрессии желчных протоков при механической желтухе опухолевой этиологии / Э.И. Гальперин, А.Е. Котовский, О.Н. Момунова // Хирургия. – 2011. – № 8. – С. 33-40.
2. Гончаренко М.С. Метод оценки перекисного окисления липидов / М.С. Гончаренко, А.М. Латинава // Лаб. дело. – 1985. – № 1. – С. 60–61.
3. Десятерик В.І. Профілактика печінкової недостатності у хворих на механічну жовтяницю / В.І. Десятерик, Д.В. Мамчур // Клініч. хірургія. – 2014. – № 3. – С.60-64.
4. Количественная оценка гибели гепатоцитов и динамика некоторых биохимических параметров крови и желчи при экспериментальной механической желтухе / В.Г. Давыдов, С.В. Бойчук, Р.Ш. Шаймарданов [и др.] // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 18. – № 1. – С. 25-31.
5. Метод определения активности каталазы /

М.А. Королук, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.

6. Ничитайло М.Ю. Критичні моменти післяопераційного періоду в хворих з непухлинними обтураційними жовтяницями після хірургічних методів внутрішньої біліарної декомпресії / М.Ю. Ничитайло, А.І. Годлевський, С.І. Саволук // Харків. хірургічна школа. – 2012. – № 3. – С. 71-74.

7. Применение препарата Гепа-Мерц при механической желтухе неопухолевого генеза / В.В. Лаптев, С.А. Румянцева, А.Ю. Цкаев [и др.] // Ліки України. – 2010. - №139. – С. 87 – 91.

8. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С.Чевари, И.Чаба, Й.Сокей // Лаб. дело.– 1985. – № 11. – С. 678-681.

9. Halliwell B. Free radical in Biology and Medicine / B. Halliwell, M.C. Yutteridge. – Oxford: Clarendon Press, 1999. – 320 p.

REFERENCES

1. Gal'peryn EY, Kotovskiy AE, Momunova ON. [Rate of biliary ducts' decompression by the tumorous obstructive jaundice]. *Hirurgiya*. 2011;8:33-40. Russian.
2. Goncharenko MS, Latinova AM. [Method for evaluation of lipid peroxidation]. *Laboratornoe delo*. 1985;1:60-61. Russian.
3. Desjateryk VI, Mamchur DV. [Prophylaxis of hepatic insufficiency in patients with mechanical jaundice]. *Klinichna hirurgija*. 2014;3:60-64. Ukrainian.
4. Davydov VG, Boychuk SV, Shaymardanov RSh, Valeyeva IKh, Minnebayev MM. [Quantitative assessment of hepatocytes destruction and biochemical

changes of blood and bile at experimental mechanical jaundice]. *Rossyjskij zhurnal gastroenterology, hepatology, koloproktology*. 2007;18(1):25-31. Russian.

5. Koroljuk MA, Yvanova LY, Majorova YG, Tokarev VE. [Method for determining catalase activity]. *Laboratornoe delo*. 1988;1:16-19. Russian.

6. Nychytajlo MJu, Godlevs'kyj AI, Savoljuk SI. [Critical postoperative period in patients with non-tumor obstructive jaundice after surgical internal biliary decompression]. *Harkivs'ka hirurgichna shkola*. 2012;3:71-74. Ukrainian.

7. Laptev VV, Rumiantseva SA, Tskayev AYU, Givirovska NE, Cherniakov AV, Smirnova NA, Malkova EV. [Administration of Hepa-Merz Preparation in Treatment of Surgical obstructive Jaundice of Benign Genesis]. *Liky Ukrai'ny*. 2010;139:87-91. Russian.

8. Chevary S, Chaba I, Sekei I. [The role of superoxide dismutase in cellular oxidative processes and

methods for its estimation in biological materials]. *Laboratornoe delo*. 1985;11:678-681.

9. Halliwell B. *Free radical in Biology and Medicine* / B. Halliwell, M.C. Yutteridge. Oxford: Clarendon Press. 1999;320.

Стаття надійшла до редакції
30.09.2016



УДК 615.273:615.9:616-092.9

О.А. Брейдак

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ГОНАДОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ДІАЗОЛІНУ

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
кафедра гігієни та профілактичної токсикології
вул. Пекарська, 69, Львів, 79000, Україна
Danylo Halysky Lviv National Medical University
Department of Hygiene and Preventive Toxicology
Pekarska str., 69, Lviv, 79000, Ukraine
e-mail: breydak2010@rambler.ru*

Ключові слова: діазолін, гонадотоксичність

Key words: diazolin, gonadotoxic

Реферат. Експериментальна оцінка гонадотоксичного дії діазоліну. Брейдак О.А. Проведена оцінка гонадотоксичного ефекту діазоліну відповідно до методичкими рекомендаціями "Методи експериментального дослідження по встановленню порогів дії промислових ядов на генеративну функцію з метою гігієнічного нормування". Експерименти проводили на білих нелінійних крысах-самцях. Препарат вводили внутрішньогрудочно в течение 72 суток в дозі 100 мг/кг і 20 мг/кг, що становило відповідно 1/100 DL₅₀ і 1/500 DL₅₀. Для оцінки стану статевих залоз використовували макроскопічні дослідження семенників (зовнішній огляд, вага, розміри), функціональні і морфологічні показники. Отримані в ході експериментів параметри порівнювали як з результатами контрольної групи, так і з величинами норми у лабораторних тварин. Вплив діазоліну в дозі 100 мг/кг (1/100 DL₅₀) призводило збільшення загальної кількості сперматозоїдів з одночасним зниженням їх подвижності, окислювально-відновлювальних процесів, осмотичної і кислотної резистентності. Однак ці зміни не досягали статистичної достовірності. Кількість мертвих сперматозоїдів і їх патологічних форм і показники сперматозоїдного епітелію знаходились в межах контролю. Таким чином, діазолін в дозах 20 мг/кг (1/500 DL₅₀) і 100 мг/кг (1/100 DL₅₀) не проявляє гонадотоксичного дії.

Abstract. Experimental evaluation of gonadotoxic action of diazolin. Breydak O.A. Evaluation of gonadotoxic effect of diazolin was conducted according to the methodical recommendations. "Methods of experimental studies to establish thresholds of action of industrial poisons on the generative function for the purpose of hygienic regulation". Experiments were carried out on nonlinear white male rats. The preparation was introduced intragastrically within 72 days in a dose of 100 mg / kg (experimental group 1) and 20 mg / kg (2 experimental group), which made up 1/100DL₅₀ and 1/500 DL₅₀. For the assessment of sexual glands microscopic studies of the testes (external examination, weight,

size), functional and morphological parameters were used. The parameters obtained during experiments were compared with the results of the control group and values of standards in laboratory animals. Influence of diazolin in the dose of 100 mg/kg (1/100 DL₅₀) resulted in the increase in the total number of sperm cells with simultaneous decrease of their mobility, redox processes, osmotic and acid resistance. However, these changes did not reach statistical significance. Number of dead sperm cells and their pathological forms and indicators of semen-forming epithelium were within the control. Diazolin in the dose of 20 mg/kg (1/500 DL₅₀) and 100 mg/kg (1/100 DL₅₀) shows no gonadotoxic action.

Лідируючий український виробник - ПАТ "Фармак" (м. Київ), випускає антигістамінний препарат I покоління – діазолін [5]. Показаннями для застосування діазоліну є сезонний та алергічний риніт, поліноз, кропив'янка, набряк Квінке, харчова та медикаментозна алергія, дерматози та інші алергічні стани [6].

В умовах виробництва субстанція препарату поступає в повітря робочої зони на стадіях завантаження, взважування, таблетування, виготовлення драже і може негативно впливати на організм працюючих.

Діазолін за критерієм гострої пероральної токсичності належить до речовин малонебезпечних. У клінічній картині гострої та субхронічної інтоксикації переважають симптоми ураження центральної нервової системи. Діазолін має слабку місцево-подразнюючу дію при потраплянні на слизові оболонки, проявляє сильну кумулятивну активність [4]. При внутрішньошкірній сенсибілізації впливає на показники клітинної і гуморальної ланки природженого і набутого імунітету [3]. Обґрунтований орієнтовно безпечний рівень впливу діазоліну в атмосферному повітрі становить 0,1 мг/м³ [1], однак дослідження віддалених ефектів дії діазоліну - гонадотоксичного, ембріотоксичного і мутагенного досі не проводилися.

У рамках дослідження з розробки гігієнічного регламенту допустимого вмісту діазоліну в повітрі робочої зони ми спробували заповнити цю прогалину і вивчити гонадотоксичну дію, що й було метою цієї роботи.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Діазолін – 9-бензил-2-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-β-карбоніл. Синоніми: Меггідролін, Омерил. CAS №: 524-81-2. Емпірична формула: C₁₉H₂₀N₂. Молекулярна маса: 276,376.

Оцінку гонадотоксичного ефекту діазоліну здійснювали відповідно до методичних рекомендацій "Методы экспериментального исследования по установлению порогов действия промышленных ядов на генеративную функцию с целью гигиенического нормирования" [7]. Експерименти виконували на білих нелінійних щурах-самцях масою 180-220 г, яких утримували в умовах віварію ЛНМУ імені Данила Галицького згідно з

правилами "належної лабораторної практики" (GLP) з дотриманням загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах, ухвалених національним конгресом з біоетики (Київ, 2000) відповідно до Міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986) [2]. Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні. Для визначення досліджуваних параметрів у досліді брали кількість тварин, яка забезпечувала статистично достовірні результати. Експериментальні групи тварин включали по 10 особин кожна.

Препарат вводили внутрішньошлунково упродовж 72 діб у дозах 100 мг/кг (1 дослідна група) і 20 мг/кг (2 дослідна група), що становило відповідно 1/100 DL₅₀ і 1/500 DL₅₀. Для оцінки стану статевих залоз використовували макроскопічні дослідження сім'яників (зовнішній огляд, вага, розміри), функціональні та морфологічні показники [7]. Оцінка функціональних показників включала визначення: концентрації сперматозоїдів у камері Горяєва, кількості патологічних форм і мертвих сперматозоїдів, часу рухливості сперматозоїдів, осмотичної і кислотної резистентності [7].

Стан сім'яутворюючого епітелію щурів вивчали за кількісною оцінкою структурно-функціональних елементів сім'яників (сумарна кількість нормальних сперматогоній, кількість каналців зі злушенням епітелієм), на підставі якої розраховували індекс сперматогенезу [7].

Отримані під час експериментів параметри порівнювали як з результатами контрольних груп, так і з величинами норми в лабораторних тварин [1]. Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами експерименту встановлено, що діазолін у дозах 100 мг/кг (1/100 DL₅₀) і 20 мг/кг (1/500 DL₅₀) не змінює розмір та масу сім'яників білих щурів. Вагові коефіцієнти сім'яників становили відповідно 10,90±0,14 г/кг і 10,30±0,33 г/кг та істотно не відрізнялись від контролю (10,60±0,83) (табл.).

Результати дослідження гонадотоксичної дії діазоліну

Показники	Досліджувані групи				
	контроль	1/100 DL ₅₀		1/500 DL ₅₀	
		M±m	t	M±m	t
Вагові коефіцієнти, г/кг	10,60±0,83	10,90±0,14	0,36	10,30±0,33	0,34
Функціональний стан сперматозоїдів					
Кількість сперматозоїдів, млн.	56,03±7,38	65,72±8,39	0,08	51,10±5,42	0,06
Рухливість сперматозоїдів, хв.	264,11±8,58	240,52±9,3	0,15	261,73±8,26	0,02
Кількість мертвих сперматозоїдів, %	16,52±72,91	15,64±2,69	0,06	13,93±2,07	0,20
Патологічні форми сперматозоїдів, %	13,20±2,03	12,31±1,73	0,13	12,31±1,61	0,13
Осмотична резистентність, % р-нів NaCl	2,75±0,12	2,44±0,12	1,84	2,68±0,10	0,50
Кислотна резистентність, рН	4,15±0,13	3,85±0,15	1,50	3,95±0,14	1,05
Окисно-відновні процеси сперматозоїдів, хв.	66,12±11,0	64,83±56,5	0,70	206,71±37,2	0,41
Морфологічні показники сім'яродного епітелію					
Кількість нормальних сперматогоній, шт.	71,65±1,60	70,45±1,44	0,50	71,25±1,10	0,60
Індекс сперматогенезу, ум.од.	3,75±0,09	3,70±0,19	0,41	3,74±1,10	0,30
Кількість каналців зі злущеним епітелієм, %	3,00 ±0,07	3,00 ±0,06	0,35	2,72±0,06	0,23

Вплив діазоліну в дозі 100 мг/кг (1/100 DL₅₀) призводив до збільшення загальної кількості сперматозоїдів з одночасним зниженням їх рухливості, окисно-відновних процесів, осмотичної і кислотної резистентності. Однак ці зміни не досягли статистичної достовірності. Кількість мертвих сперматозоїдів і їх патологічних форм та показники сім'яутворюючого епітелію знаходились у межах контролю.

При затруєнні тварин діазоліном у дозі 20 мг/кг (1/500 DL₅₀) зміни були близькі до контрольних груп.

ПІДСУМОК

Діазолін у дозах 20 мг/кг (1/500 DL₅₀) і 100 мг/кг (1/100 DL₅₀) не чинить гонадотоксичної дії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гігієнічна регламентація вмісту діазоліну в атмосферному повітрі / Б.П. Кузьмінов, Т.С. Зазуляк, О.А. Брейдак, Т.А. Альохіна // Гігієна населених місць. – 2015. – Вип. 66. – С. 44-47.
2. «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Збірка договорів Ради Європи: Парламентське видавництво. – Київ, 2000.
3. Зазуляк Т.С. Сравнительная оценка иммунотоксических свойств антигистаминных препаратов I, II и III поколения / Т.С. Зазуляк, Т.А. Алехина, А.А. Брейдак // Междунар. науч. ин-т «Educatio». -2015.-№1 (8).-С.158-160.
4. Кузьминов А.Б. Сравнительная характеристика острой и субхронической токсичности антигис-

- таминных препаратов I, II и III поколения / А.Б. Кузьминов, Т.С. Зазуляк, Т.А. Алехина // Научная дискуссия: вопросы медицины. – 2013. - №2(18). – С. 149-156.
5. Лицарева Е., ред. Справочник ВИДАЛЬ-2014: лекарственные препараты в России: справочник. ЮБМ Медика Рус; 2014.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 16 изд., перераб., испр. и доп. – Москва: Новая волна, 2012. – 1216 с.
7. Методы экспериментального исследования по установлению порогов действия промышленных ядов на генеративную функцию с целью гигиенического нормирования: МУ № 1741-77. Утв. МЗ СССР 10.07.77. – Москва, 1977. – 20 с.

REFERENCES

1. Kuzminov BP, Zazulyak TS, Breydak OA, Al'okhina TA. [Hygienic regulation diazolin content in the air]. Gigijena naselenyh misc'. 2015;66:44-47. Ukrainian.
2. ["European Convention for the Protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes" (Strasbourg, 1986). Collection of Council of Europe treaties]. Parliamentary Publishing, Kyiv; 2000. Ukrainian.
3. Zazulyak TS, Alekhina TA, Breydak A.A. [Comparative evaluation of the toxic properties of immune antihistamines I, II and III generation]. Mezhdunarodnyy Nauchnyy Institut «Educatio». 2015;I(8):158-60. Russian.
4. Kuzminov AB, Zazulyak TS, Alekhina TA. [Comparative characteristics of acute and sub-chronic toxicity of antihistamines I, II and III generation]. Nauchnaja diskussija. Voprosu medicinu. 2013;2(18):149-56. Russian.
5. Litsareva E. [Directory VIDAL 2014: drugs in Russia]. A Handbook: YuBM Medika Rus; 2014. Russian.
6. Mashkovskiy MD. [Medications. 16 edition]. Novaja volna. 2012;1216. Russian.
7. [Methods of experimental studies to establish thresholds of action of industrial poisons on the generative function for the purpose of hygienic regulation: MU N 1741-77 [Approved. Ministry of Health of the USSR 07/10/77]. 1977;20. Russian.

Стаття надійшла до редакції
24.03.2016



УДК 616.321-002-08:614.253.2-055

**О.А. Подплетня,
Т.М. Потапова**

**БІЛЬ У ГОРЛІ: САМОЛІКУВАННЯ
АБО КВАЛІФІКОВАНА ДОПОМОГА
СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ?**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра загальної та клінічної фармакології
(зав. – д. фарм. н., проф. Е.А. Подплетня)
пл. Соборна, 2, Дніпро, 49000, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of General and Clinical Pharmacy
Soborna sq., 2, Dnipro, 49000, Ukraine
e-mail: tany-potapova@yandex.ru

Ключові слова: біль у горлі, провізор, сімейний лікар, самолікування
Key words: sore throat, pharmacist, family physician, self-treatment

Реферат. Біль в горле: самолечение или квалифицированная помощь семейного врача? Подплетня Е.А., Потапова Т.Н. Самолечение лекарственными средствами является актуальной проблемой здравоохранения, пациенты все чаще обращаются в аптеку и к провизору, минуя семейного врача по разным причинам. В данном случае роль провизора не сводится лишь к отпуску безрецептурных препаратов «по просьбе или по настоянию пациента». Такая ситуация требует от провизора не только знания фармакологии лекарственных препаратов, но и профессионального подхода к диагностике и лечению симптомов и синдромов. Фармакоэпидемиологическое исследование кафедры общей и клинической фармации показало, что порядка 93% населения г. Днепропетровска используют лекарственные средства без предварительной консультации с врачом. Провизор является связующим звеном между пациентом и семейным врачом, вовремя распознав ведущие симптомы, обеспечив симптоматическое лечение безрецептурными препаратами и убедив пациента обратиться за квалифицированной помощью к врачу. В статье на примере одного из наиболее

распространенных симптомов – боль в горле – продемонстрированы сложности диагностики, которая невозможна без глубоких знаний клинической медицины, и подтверждена необходимость назначения рецептурных препаратов, что в свою очередь возможно только после консультации семейного врача в большинстве случаев.

Abstract. Pharyngalgia: self-treatment or the qualified help of the family doctor? Podpletnia O.A., Potapova T.M. *Self-treatment by pharmaceuticals is an actual problem of health care, patients more and more often address to the pharmacist, not visiting the family doctor for various reasons. In this case, the role of the pharmacist is not limited to the release of non-prescription drugs "at the request or insistence of the patient." This situation requires from the pharmacist not only specialist knowledge of the pharmacology of drugs, but also a professional approach to the diagnosis and treatment of symptoms and syndromes. Pharmacoepidemiologic research of the department of General and Clinical Pharmacy showed that about 93% of population of Dnepropetrovsk use pharmaceuticals without preliminary consultation with the doctor. The pharmacist in time having recognized the leading symptoms, having provided symptomatic treatment with OTC-medicines and having convinced the patient to ask for the qualified help of the doctor is a link between the patient and the family doctor. In the article by the example of one of the most common symptoms – pharyngalgia – difficulties of diagnostics which is impossible without a deep knowledge of clinical medicine are shown and the need of administering prescription drugs in most cases is confirmed, which in turn is possible only after consultation of the family doctor in most cases.*

Біль у горлі – домінуючий симптом гострої респіраторної інфекції (ГРІ) верхніх дихальних шляхів (ВДШ), який пов'язаний із виникненням запального процесу в ротоглотці, мигдалинах (фарингіт, тонзиліт). В Україні на ГРІ щорічно хворіють 10-14 млн осіб, що становить 25-30% усієї захворюваності та близько 75-90% інфекційної захворюваності [9].

Частота звернень до сімейного лікаря має чітку сезонну залежність, зростаючи у міжсезоння та знижуючись у літній період. Але велика частка дорослих пацієнтів задля того, щоб якнайскоріше позбавитися больового синдрому, «заощадити» час на зверненні до лікаря та повернутися до звичного ритму життя, вимушені вдатися до самолікування. А це, в свою чергу, підвищує ризик ускладнень як самого патологічного процесу, так і внаслідок непрофесійного лікування, що неминуче приводить до грошових витрат і держави, і самих пацієнтів.

Згідно з визначенням ВООЗ, самолікування – це використання споживачем лікарських препаратів, що знаходяться у вільному продажу, для профілактики і лікування порушень самопочуття і симптомів, розпізнаних ним самим. У 1994 році Європейська асоціація виробників безрецептурних препаратів (AESGP) термін «самолікування» перетворила у «відповідальне самолікування» [2, 8].

Фармакоепідеміологічне дослідження кафедр. Кафедрою загальної та клінічної фармації ДЗ «Дніпропетровська медична академія» було проведено кількісне, одномоментне фармакоепідеміологічне дослідження поширеності самолікування серед населення м. Дніпропетровська [7]. За допомогою анкетування, що відображає причини і результати самостійного звернення до аптеки, був опитаний 181 респондент, при цьому

враховувалися демографічні та соціально-економічні аспекти.

Згідно з отриманими даними, близько 93% респондентів використовують лікарські засоби (ЛЗ) без попередньої консультації з лікарем: 33% чоловіків і 67% жінок, серед яких основну частину становлять особи молодшого й середнього віку. При цьому населення у виборі засобів для самолікування найчастіше керується рекомендаціями провізора (32%). Майже третина опитаних роблять вибір ЛЗ самостійно (29%), керуються порадами родичів і друзів (17%), здобувають інформацію з реклами (5%) та Інтернету (1%).

За результатами нашого дослідження, основними причинами для самолікування виступають профілактика захворювань (19%) і біль різної локалізації (20%). Проблеми зі шлунково-кишковим трактом, ГРІ й головний біль відзначили по 14% опитаних. Для зниження артеріального тиску самостійно застосовують ЛЗ близько 4% опитаних. На одному рівні користуються попитом ЛЗ для лікування кашлю, лихоманки й інфекційних захворювань (по 3%). Також підставою для самолікування є алергія, хронічна венозна недостатність, ураження шкіри та надлишкова вага.

Як видно з вищенаведеного, пацієнти майже у третині всіх випадків (32%) звертаються за допомогою до аптеки, і тому провізор, а особливо клінічний провізор, є першим повноцінним інформаційним джерелом на шляху пацієнта до видужання.

Відповідальність за здоров'я пацієнта, який звернувся до аптеки, підвищується у зв'язку з неконтрольованим застосуванням безрецептурних препаратів, небезпечністю та незнанням побічних ефектів, поліпрагмазії, агресивною рекламою, маркетинговими прийомами. Так, за

даними ретроспективного аналізу історій хвороби пацієнтів з гострими отруєннями ЛЗ, у 10% випадків причиною отруєнь були препарати безрецептурної групи (ОТС-препарати), а за даними ВООЗ, ускладнення медикаментозної терапії перебувають на четвертому місці серед інших причин смертності у світі (після серцево-судинних, онкологічних захворювань, травм) [1, 10]. Цілком закономірно, що за таких умов у забезпеченні адекватного самолікування зростає роль аптечного працівника як представника першої ланки багаторівневої системи охорони здоров'я.

Особливості відпуску безрецептурних препаратів у аптеці для симптоматичного лікування болю в горлі. Задля упорядкування безрецептурного застосування препаратів у процесі відповідального самолікування, а також коректної та раціональної співпраці провізора, пацієнта та лікаря у 2011 році були розроблені та впроваджені протоколи провізора (Наказ МОЗ № 284 від 16.05.2011р. «Про затвердження протоколів провізора (фармацевта)»). В основу цих нормативних документів були закладені принципи фармацевтичної опіки (грамотна професійна участь провізора в забезпеченні відвідувача аптеки ЛЗ з метою збереження здоров'я).

Згідно з цими стандартами фармацевтичного обслуговування відвідувача аптеки з причини болю в горлі після встановлення віку, довготривалості перебігу симптому та заходів, які прийняв пацієнт для його ліквідації, провізор або клінічний провізор з'ясовує наявність «загрозливих» симптомів, які вимагають негайного звернення до лікаря: важке дихання, порушення ковтання, різке збільшення піднебінних мигдалин, нальоти або виразки на мигдалинах, яскраве «палаюче» почервоніння горла, збільшення та болісність лімфовузлів, температура тіла більше 38,5-39°C, шкіряна висипка, сильний головний біль та інші [6].

Відсутність цих симптомів дозволяє провізору переходити до наступного етапу фармацевтичної опіки – вибір безрецептурних ЛЗ для симптоматичного лікування гострого болю в горлі, перелік яких знаходиться у відповідному протоколі. Так, з метою ліквідації або полегшення цього симптому провізор може рекомендувати засоби з групи антисептиків, рослинні та гомеопатичні препарати. Відпуск вибраного пацієнтом ЛЗ супроводжується належною інформаційною підтримкою – провізор повідомляє про режим дозування, особливості прийому, правила збереження препарату, а також

про можливі побічні ефекти та немедикаментозні способи усунення болю в горлі.

Таким чином, провізор в аптеці виконує контрольню-консультативну функцію, інформуючи пацієнта щодо його подальших необхідних дій та відпускаючи безрецептурні ЛЗ для позбавлення симптомів або профілактики захворювань. Тому на провізора, який у цих умовах перший стикається з проблемами пацієнта, покладається велика відповідальність за надання долікарської допомоги, а також спрямування пацієнта на звернення до лікаря первинної ланки.

Етіопатогенетичні напрямки фармакотерапії фарингоалгії. На сьогоднішній день в арсеналі лікаря сімейної медицини в умовах сучасного фармацевтичного ринку, перенасиченого засобами, що інтенсивно рекламуються, вибір оптимального препарату далеко не завжди є легким. Але все ж таки запорукою правильного вибору ЛЗ і оптимальної терапевтичної дії є своєчасна і точна діагностика болю в горлі.

Зазвичай лікарі вважали, що бета-гемолітичний стрептокок групи А (БГСА) є єдиним етіологічним фактором виникнення болю в горлі та спричиняє розвиток ревматичної атаки, гломерулонефриту [11]. І тому всім пацієнтам зі скаргами на біль у горлі завжди призначали антибактеріальні засоби. А це, в свою чергу, зробило свій внесок у розвиток антибіотикорезистентності. Наразі в США це приводить до виникнення інфекцій, викликаних резистентними штамми, приблизно у 2 млн пацієнтів щорічно, з них близько 23 тис. пацієнтів гине. Окрім того, антибіотики є домінуючою причиною звернень у відділення невідкладної допомоги через розвиток побічних ефектів на тлі лікування (кожен 5 візит пов'язаний з небажаними ефектами антибіотикотерапії) [13].

Згідно з літературними даними останніх років, провідну роль у виникненні болю в горлі відіграють респіраторні віруси, такі як аденовіруси, вірус грипу, парагрипу, риновіруси та ін. (майже 70%) [3, 12]. Вважають, що в дітей від 5 до 15 років гострий біль у горлі тільки в 30 % випадків викликаний БГСА [5]. Тому дуже важливим є лабораторне підтвердження або спростування бактеріального етіологічного чинника, яке можливе лише за умови звернення пацієнта за допомогою до сімейного лікаря.

Сучасний лікар первинної ланки в усьому світі для діагностики та лікування такої проблеми спирається на клінічні рекомендації, засновані на доказовій медицині. У 2012 р. Американська асоціація інфекціоністів (IDSA) опублікувала рекомендації з діагностики та

лікування фарингіту, викликаного БГСА [12], в якій визначила чіткі діагностичні критерії БГСА фарингіту та обґрунтованість призначення антибіотиків. На початку 2016 року Американським коледжем лікарів (The American College of Physicians - ACP) і Центрами з контролю і профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) розроблені нові клінічні рекомендації щодо застосування антибіотиків при інфекціях ВДШ [13]. У цих рекомендаціях запропоновані найбільш оптимальні підходи до використання антибіотиків у раніше здорових пацієнтів з ГРІ (без хронічних захворювань легенів або імунокомпроментованих станів).

Сімейним лікарям слід проводити обстеження пацієнтів із симптомами, що свідчать про наявність стрептококового фарингіту (виражений больовий синдром, персистуюча лихоманка, передньо-шийний лімфаденіт і наявність ексудату на мигдалинах або наявність комбінації інших патогномічних симптомів) з використанням експрес-тесту для визначення БГСА і/або культурального дослідження. Антибіотики при фарингіті призначаються тільки при підтвердженні стрептокової етіології захворювання.

Для фарингітів вірусної природи не характерні нальоти, а крім болю в горлі часто відзначаються нежить і інші катаральні явища – чхання, закладеність носа [4].

Симптоматичне лікування гострого фарингіту нестрептокової етіології включає застосування ібупрофену, парацетамолу та інших НПЗЗ, лідо-

каїну, бензокаїну, а також пігулок/льодяників для розсмоктування, які також можуть полегшити біль у горлі [14, 15].

Одужання пацієнтів з гострим фарингітом зазвичай настає менше, ніж за 1 тиждень, а застосування антибіотиків, як правило, не є доцільним і може викликати побічні ефекти. У пацієнтів з гострим риносинуситом антибіотики призначаються тільки в разі перситування симптомів протягом більше 10 днів і погіршення стану пацієнта або при наявності лихоманки понад 39° С і гнійних виділень з носа або при виникненні болю в ділянці придаткових пазух (тривалість симптомів щонайменше протягом 3 послідовних днів або виникнення погіршення після типового вірусного захворювання, яке тривало 5 днів і вже відзначалося поліпшення). Не слід призначати антибіотики пацієнтам зі звичайною застудою [13].

ПІДСУМОК

Головна мета роботи провізора та лікаря – збереження здоров'я та благополуччя пацієнта, при цьому задача лікаря – постановка діагноза та призначення лікування, провізора – допомога лікарю у виборі ЛЗ, інформування про властивості, синоніми, аналоги, взаємодії та інші фармакокінетичні особливості. Так, цей досить розповсюджений симптом, біль у горлі, спричиняється великою кількістю етіологічних чинників, які діагностувати та диференціювати, а також призначати етіотропне та патогенетичне лікування може тільки кваліфікований, досвідчений спеціаліст – сімейний лікар.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Астахова А.В. Неприятливі побічні реакції й контроль безпеки ліків / А.В. Астахова, В.К. Лепяхин – Москва: Когито-центр, 2004. – 199 с.
2. Безрецептурный отпуск и самолечение / Л.Б. Оконенко, Г.А. Антропова, Е.С. Егорова [и др.] // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2009. – № 4. – С. 42-46.
3. Лучшева Ю.В. Местная терапия при фарингите / Ю.В. Лучшева, Г.Н. Изотова // РМЖ. – 2011. – № 6. – С. 420.
4. Малый В.П. Грипп: пособие для врачей / В.П. Малый, М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб. – СПб, Харьков, 2007. – 108 с.
5. Оценка эффективности местной терапии острых фарингитов у детей препаратами, содержащими биклотимол / Ю.Л. Солдатский, Е.К. Онуфриева, Ю.В. Стрыгина [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 3. – С. 80-83.
6. Протоколи провізора (фармацевта) / розроб.: В.П. Черних, І.А. Зупанець, М.М. Нестерчук [та ін.];

- за ред. В.П. Черних, І.А. Зупанця, О.М. Ліщишиної. – Харків: Золоті сторінки, 2013. – 231 с.
7. Роль провізора в успішній реалізації концепції відповідального самолікування / А.М. Машейко, О.А. Подплетня, М.І. Заярський [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2011. – № 3. – С. 26-31.
8. Умерова А.Р. Некоторые аспекты самолечения / А.Р. Умерова, О.А. Каштанова, Т.В. Новосельцева // Астрахан. мед. журнал. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 123-127.
9. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям. Гострі респіраторні інфекції: Наказ МОЗ України № 499 від 16.07.2014 р. – Київ, 2014. – 109 с.
10. Эпидемиология отравлений лекарственными средствами / М.М. Сачек, А.А. Кугач, А.Б. Дыбаль [и др.] // Вестник фармации. – 2007. – № 1 (35). – С. 46-53.
11. Centor R.M. Avoiding Sore Throat Morbidity and Mortality: When Is It Not “Just a Sore Throat?” /

R.M. Centor, R. Samlowski // *Am. Fam. Physician.* – 2011. – Vol. 83, N 1. – P. 26-28.

12. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America / A.L. Bisno, H.W. Clegg, M.A. Gerber, E.L. Kaplan [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 55, N 10. – P. 86-102.

13. Harris A.M. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and

the Centers for Disease Control and Prevention / A.M. Harris, L.A. Hicks, A. Qaseem // *Ann. Int. Medicine.* – 2015. – Vol. 162, N 6. – P. 1-11.

14. Lowest effective single dose of diclofenac for antipyretic and analgesic effects in acute febrile sore throat / P. Gehanno, R.L. Dreiser [et al.] // *Clin. Drug. Investig.* – 2003. – Vol. 23, N 4. – P. 263-271.

15. Rapid relief of acute sore throat with AMC/DCBA throat lozenges: randomised controlled trial. / D. McNally, M. Simpson, C. Morris [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 64, N 2. – P. 194-207.

REFERENCES

1. Astakhova AV, Lepahyn VK. [Adverse side effects and drug safety monitoring]. Moscow: Kohyto Center, 2004;1-199. Russian.

2. Okonenko LB, Antropov GA, Egorov ES, Bryzhahin GG [OTC and self-treatment]. *Bulletin of Peoples' Friendship University (medicine series)*. 2009;4:42-46. Russian.

3. Luchsheva JV, Izotov GN. [Local therapy for pharyngitis]. *RMJ*. 2011;6:420. Russian.

4. Malji VP, Romantsov MG, Sologub TV. [Flu: A guide for physicians]. Spb. – Kharkiv, 2007;108. Russian.

5. Soldatskiy YL, Onufrieva EK, Strygina YV, Shchepin NV, Gasparyan SF. [Evaluating the effectiveness of the local treatment of acute pharyngitis in children with drugs containing Biklotimol]. *Pediatric Pharmacology*. 2007;4(3):80-83. Russian.

6. Chernih VP, Zupanets IA, Nesterchuk MM, Chernih VP, Zupanets IA, Nesterchuk MM. [Protocol of a pharmacist]. Kharkiv. *Zoloti storinki*. 2013;231. Ukraine.

7. Masheyko AM, Podpletnya OA, Zayarsky MI, Zaligina EV, Kuhar OP. [The role of the pharmacist in the successful implementation of the concept of responsible self-medication]. *Pharmaceutical Journal*. 2011;3:26-31. Ukraine.

8. Umerova AR, Kashtanova OA, Novoseltseva TV. [Some aspects of self-treatment]. *Astrahansky Medical Journal*. 2010;5(1):123-27. Russian.

9. [Uniform clinical protocol of assisted primary care for adults and children. Acute respiratory infection.]. Order of the Ministry of Health of Ukraine. Kyiv. 2014;109. Ukraine.

10. Sachek MM, Kugach AA, Dybal AB, Gromov SV. [Epidemiology of poisoning drugs]. *Herald of Pharmacy*. 2007;1(35):46-53. Belarus.

11. Avoiding Sore Throat Morbidity and Mortality: When Is It Not “Just a Sore Throat?” Robert M. Centor, MD, FaCP, and Ralph Samlowski, MD, Faafp, University of Alabama at Birmingham, Huntsville Regional Medical Campus, Huntsville, Alabama. *Am Fam Physician*. 2011 Jan 1;83(1):26-28.

12. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis*. 2012;55(10):86-102. Russian.

13. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(6):1-11.

14. Gehanno P, Dreiser RL, Ionescu E, Gold M, Liu J.M. Lowest effective single dose of diclofenac for antipyretic and analgesic effects in acute febrile sore throat. *Clin Drug Investig* 2003;23:263-71.15.

15. McNally D, Simpson M, Morris C, Shephard A, Goulder M. Rapid relief of acute sore throat with AMC. DCBA throat lozenges: randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2010;64:194-207.

Стаття надійшла до редакції
09.09.2016



УДК 378.22:616.31(083.94)

**Я.А. Кульбашина,
О.О. Гудар'ян *,
В.В. Никонов,
Н.Г. Идашкіна ***

ІДЕНТИФІКАЦІЯ СПЕЦІАЛЬНИХ КОМПЕТЕНТНОСТЕЙ МАГІСТРА В ГАЛУЗІ СТОМАТОЛОГІЇ: ПРОЕКТ

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії
(зав. – д. мед. н. В.О. Маланчук)
бул. Т. Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна
ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» *
кафедра хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології
(зав. – к. мед. н. Н.Г. Идашкіна)
вул. Дзержинського, 9, Дніпро, 49044, Україна
Vogomolets national medical university
Department of surgical dentistry and maxillofacial surgery
T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine
e-mail: j.kulbashna@gmail.com
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine» *
Oral surgery, implantology and periodontology department
Dzerzhinsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: gudaryan@list.ru*

Ключові слова: вища медична освіта, компетентнісний підхід, спеціальні компетентності, магістр стоматології

Key words: higher medical education, competence approach, special competences, Master in Dentistry

Реферат. Идентификация специальных компетентностей магистра стоматологии: проект. Кульбашина Я.А., Гударьян А.А., Никонов В.В., Идашкіна Н.Г. В статье рассматривается проблема идентификации специальных компетентностей магистра стоматологической отрасли. Представлены результаты анализа отечественных и зарубежных научных источников, нормативно-правовых документов, регламентирующих реализацию компетентностного подхода в высшем медицинском образовании. Изучен международный опыт модернизации высшего образования, в том числе и медицинского, на основе изменения образовательной парадигмы на компетентностную. В процессе идентификации комплекса специальных компетентностей магистра стоматологии использованы основные положения ныне действующих отраслевых Стандартов по специальности «Стоматология». Разработанный комплекс специальных компетентностей отражает специфику отрасли и специальности, а также разработан в соответствии с алгоритмом оказания помощи стоматологическому пациенту в замкнутом цикле от профилактики заболевания до реабилитации после перенесенной болезни, предусматривает правовые, методические, социальные, управленческие аспекты профессиональной деятельности врача-стоматолога.

Abstract. Identification of special competences for Master degree in dentistry: draft. Kulbashna Ya., Gudaryan O.O., Nikonov V.V., Idashkina N.G. The article deals with the problem of identifying specific competencies of Master in dentistry. The results of the analysis of domestic and foreign scientific literature, legal documents regulating the implementation of competence-based approach in higher medical education is presented, international experience in the modernization of higher education, including medical, on the basis of changes in the educational paradigm on competence approach is studied. In the process of identifying set of special competences of Master of dentistry, the main ideas of the existing professional Standards in Dentistry were used. A worked out set of special competences reflects peculiarities of the profession in accordance with the algorithm, aimed to help dental patient in a vicious circle from disease prevention to rehabilitation after diseases, the latter includes legal, methodical, social and managerial aspects of the professional activities of a dentist.

Інтеграція України до транснаціонального освітнього простору потребує упровадження у

вітчизняну вищу освіту компетентнісного підходу. Одним з основних етапів цього процесу є

ідентифікація загальних і спеціальних компетентностей фахівців кожної галузі, зокрема медичної [3]. Орієнтиром для вітчизняних науковців у цьому процесі служить ефективний міжнародний досвід модернізації вищої освіти, підтверджений високою якістю професійної підготовки фахівців у ЄС і США. Варто нагадати, що Європейською Комісією наприкінці ХХ століття для підвищення якості освіти і взаємовизнання дипломів у межах ЄС була запроваджена результатна парадигма освіти, яка упровадила єдиний підхід до оцінювання освітнього результату, визначений у компетентностях [8].

Тлумачення поняття «компетентність» у контексті професійної освіти перебуває у процесі тривалого уточнення. Науковці розглядають його як особистісну характеристику, що відображає ефективність реалізації набутих у вищому навчальному закладі знань, умінь, інших компетентностей у нетипових професійних ситуаціях [2, 3, 4, 6, 8]. Комплекс компетентностей, необхідних випускнику вищої, зокрема медичної, школи, які забезпечують його конкурентоспроможність у професійному середовищі, повинен містити загальні і спеціальні компетентності [4].

Спеціальні (specific, subject related) є специфічними для галузі/напрямку, дисципліни; безпосередньо пов'язані зі спеціальними знаннями у предметній області; визначають профіль програми - роблять її індивідуальною, істотно відмінною від інших програм [4, 9]. Вітчизняні науковці [5] наголошують, що ідентифікація компетентностей для кожної освітньої галузі знаходиться у сфері інтересів і відповідальності її академічної спільноти. Процес реформування вищої медичної освіти на компетентнісній основі потребує визначення комплексу загальних і спеціальних компетентностей майбутніх лікарів [3].

Мета дослідження – ідентифікувати спеціальні компетентності лікаря-стоматолога.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження має аналітичний характер. Аналіз вітчизняних наукових джерел та нормативно-правових документів з проблеми дослідження [1-11] засвідчив, що на час його проведення відсутні дані про ідентифікацію спеціальних компетентностей для магістра в галузі сто-

матології в Україні. Вивчено, порівняно й узагальнено міжнародний досвід європейських і американських фахівців у галузі медичної освіти [7-11]. Доцільно підкреслити, що підготовка магістрів стоматології відповідно до чинного законодавства України [2] передбачає, серед інших, нові вимоги, яким надається особливого значення в міжнародному освітньому просторі, зокрема компетентність у сфері науково-дослідної, управлінської діяльності фахівця, самооцінки власних досягнень, що було враховано при розробці загальних компетентностей [3].

Спеціальні компетентності магістра в галузі стоматології повинні сприяти інтеграції фахових знань, умінь, компетентностей і забезпечують готовність до їх ефективної реалізації у професійній діяльності. При ідентифікації їх комплексу необхідно повною мірою відтворити алгоритм надання допомоги стоматологічному пацієнту в замкненому колі від профілактики захворювання до реабілітації після перенесеної хвороби, врахувати правові, методичні, соціальні, управлінські аспекти професійної діяльності стоматолога.

Акцентуємо увагу, що Методичні рекомендації до розробки галузевих Стандартів вищої освіти [5] мають дорадчий характер у частині ідентифікації як загальних, так і спеціальних компетентностей, не передбачають необґрунтованої вибірковості в наданні більшого значення тим чи іншим компетентностям з єврокомплексу [8, 9]. Принциповим є їх змістова відповідність міжнародним. Відповідальність за цей процес, особливо щодо реалізації в освітньому процесі, несуть академічні спільноти ВМНЗ.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На підставі вивчення наукових, нормативно-правових джерел, зазначених вище, і власного педагогічного досвіду нами запропоновано до розгляду академічною спільнотою ВМНЗ України, студентами й роботодавцями в галузі надання стоматологічної допомоги комплекс спеціальних компетентностей магістра стоматології (табл.). Варто зазначити, що в першій колонці під назвою компетентності відзначено локалізацію (при наявності) відповідних положень у нині діючих галузевих Стандартах [1], на які посилались автори у своїх визначеннях.

Характеристика спеціальних компетентностей лікаря-стоматолога

Компетентність	Функція компетентності	Зміст компетентності
Клінічне мислення (Нова)	Забезпечує готовність - до оцінки, аналізу, інтеграції та інтерпретації клінічних даних; - до вибору оптимального методу лікування; - до прогнозування ускладнень і результатів лікування; - до виникнення і вирішення непрогнозованих професійних ситуацій;	- ефективність у нестандартній клінічній ситуації; - використання лише науково обґрунтованих і перевірених на практиці методів діагностики і лікування; - оцінка й упровадження інноваційних розробок медичної науки і практики; - оцінка ризиків у професійній діяльності; - готовність до консультації з більш кваліфікованим фахівцем для вирішення проблеми пацієнта; - готовність до залучення фахівців інших галузей для вирішення проблеми пацієнта; - оцінка й імплементація інноваційних розробок у практичній діяльності; - використання навичок критичного мислення; - здатність розглядати парадоксальні ідеї; - оцінка й інтегрування наукових даних, клінічна експертиза інновацій у стоматологічній практиці.
Діагностична (Додаток А)	Забезпечує готовність до виявлення, аналізу, інтеграції й інтерпретації наявних у пацієнта скарг, симптомів, даних обстеження.	- оцінити, інтегрувати й інтерпретувати інформацію про симптоми основного стоматологічного захворювання (за списком 1); - виявити етіологічні фактори, встановити причинно – наслідкові зв'язки в патогенетичній ланці основного стоматологічного захворювання (за списком 1); - оцінити, інтегрувати й інтерпретувати інформацію про симптоми супутніх захворювань (за списком 1); - виявити супутні захворювання а оцінити їх ризик для життя пацієнта й перебігу основного захворювання; - встановити попередній діагноз (за списками 2, 2.1); - аналізувати скарги й анамнез щодо ризику або наявності онкологічних захворювань; - своєчасно виявити в пацієнта невідкладний стан / психічні розлади; - отримати й інтерпретувати дані з анамнезу життя й основного захворювання; - оцінити тяжкість стану пацієнта; - констатувати клінічну й біологічну смерть; - аналізувати результати аутопсії й гістологічних досліджень. - провести й інтерпретувати дані фізикального огляду; інструментального огляду; лабораторних досліджень (рентгенографічного, КТ, МРТ, УЗД, ЕКГ та інших).
Диференціально - діагностична (Додаток А)	Забезпечує готовність до ідентифікації захворювань зі схожими клінічними симптомами	- здійснити вибір додаткових методів обстеження хворого на стоматологічне захворювання (лабораторних, рентгенологічних, інструментальних і т.і.(за списком 2); - провести порівняльний аналіз даних анамнезу, об'єктивного обстеження і додаткових методів обстеження; - встановити клінічний діагноз стоматологічного захворювання (за списками 2,2.1).
Лабораторно-діагностична (Додаток А)	Підтвердження/спростування попереднього діагнозу	- розробити комплекс лабораторних, рентгенологічних, інструментальних досліджень та інтерпретувати їх результати (за списком 4).
Розробка плану лікування (Додаток А)	Формує готовність до проектування процесу надання медичної допомоги	- визначити й обґрунтувати послідовність етапів лікування відповідно до стандартів; - креативно вирішувати нетипові клінічні ситуації.
Лікувальна загальна (Додаток А)	Забезпечує готовність обрати і виконати оптимальний метод лікування	- надавати допомогу новонародженим, дітям, підліткам, дорослим, особам похилого віку в повному об'ємі; - обґрунтувати вибір методу лікування; - за будь-яких умов надавати медичну допомогу при виникненні невідкладних станів (за списком 3); - проводити серцево-легеневу реанімацію за міжнародним алгоритмом АВС; - призначити медикаментозну терапію (розробити схему й виписати рецепт за списками 2, 2.1); - надати стоматологічну допомогу в надзвичайних ситуаціях і умовах військового часу; - встановити остаточний діагноз (за списком 2.1); - визначити необхідну дісту при лікуванні стоматологічного захворювання (за списками 2 та 2.1).
Лікувальна мануальна (Додаток А)	Формує готовність до практичного виконання маніпуляцій	- виконувати медичні маніпуляції (за списком 5); - виконувати стоматологічні маніпуляції (за списком 5.1).

Реабілітаційна (Додаток А)	Готовність до створення цілісної системи відновлення фізіологічних функцій і психологічного стану пацієнта, його соціалізації	- інтегрує здатність до визначення методів і створення методики відновлення фізичного і психологічного стану, соціальної адаптації пацієнта; - визначати необхідний режим праці та відпочинку при лікуванні стоматологічного захворювання (за списками 2, 2.1).
Профілактична (Додаток А)	Формує світоглядний орієнтир - здоров'язбереження нації, забезпечує попередження і розповсюдження стоматологічних захворювань	- пропаганда здорового способу життя; - пропаганда стоматологічного здоров'я населення; - планувати заходи з попередження розповсюдження стоматологічних захворювань; - аналіз захворюваності населення на стоматологічну патологію: виявляти групи ризику; території ризику; фактори ризику; - формувати диспансерні групи хворих на стоматологічні захворювання; - формувати групи здорових людей, які підлягають диспансерному нагляду за професійною, екологічною вимогами, вагітних та ін.; - встановлювати терміни диспансеризації; - проводити заходи профілактики стоматологічних захворювань: масової та індивідуальної, загальної і локальної, медикаментозної і немедикаментозної; - розробка планів надання стоматологічної допомоги в надзвичайних ситуаціях й умовах військового часу; - встановлювати корелятивні зв'язки між стоматологічними захворюваннями й екологічними чинниками; - проводити первинний онкоогляд щелепно-лицевої ділянки при кожному зверненні пацієнта в термін більше 3-х місяців; - проводити роз'яснювальні бесіди з пацієнтами щодо необхідності регулярних профілактичних онкооглядів у різних фахівців, систематичних лабораторних обстежень; - проводити роз'яснювальні бесіди щодо профілактики серцево-судинних захворювань.
Догляд за хворими (Додаток В)	Сприяє розвитку емпатії, знижує ризик виникнення ятрогенних розладів, сприяє підвищенню рівня практичних умінь	- дотримання норм етики, біоетики та деонтології; - оцінювати сучасні підходи до проблем еутаназії; - впровадження сучасного гуманістичного підходу до вирішення проблем невиліковних хворих, паліативної та хоспісної терапії.
Оформлення медичної документації (Додаток А)	Формує невербальний стиль професійної комунікації	- у конкретизації інформації; - у послідовності надання інформації; - логічному узагальненні інформації.
Управління професійною діяльністю (Нова)	Формує готовність до ефективного управління фінансами, бізнесом, людськими ресурсами на правовій основі	- в оцінці й управлінні існуючих моделей менеджменту стоматологічної освіти і практичної діяльності; - у співпраці з органами управління охороною здоров'я для підвищення якості надання медичної допомоги й організації практичної діяльності; - у співпраці із закладами медичної освіти для підвищення якості надання медичної освіти і практики.
Інформаційна (Додаток А)	Формує готовність до ефективного використання інформації у професійній діяльності	- визначати джерело та/або місце знаходження потрібної інформації; - отримувати необхідну інформацію з визначеного джерела.
Соціальна (Додаток Б)	Формує соціальний статус особистості	- активна громадянська позиція; - аполітичність у наданні медичної допомоги; - підвищення власної конкурентоздатності на ринку надання медичних послуг; - підвищувати конкурентоздатність галузі на міжнародному рівні; - усвідомлювати та керуватися у своїй діяльності громадянськими правами, свободами та обов'язками; - застосовувати отримані знання в інтересах становлення державності України.
Методична (Додаток Б)	Формує методологічну основу професійної діяльності	- створення особистої професійної концепції лікаря; - аналіз мотивації професійної діяльності і її корекція; - самостійне визначення і формулювання цілей та задач особистої діяльності та їх корекція у процесі неперервного професійного розвитку.
Правова (Додаток Б)	Формує правову культуру у фаховій діяльності	- дотримуватись у професійній діяльності норм Конституції України, міжнародних актів і конвенцій, які захищають права людини, пацієнта; - дотримання державних актів, які регламентують професійну діяльність; - забезпечувати необхідний рівень індивідуальної і колективної безпеки у ситуаціях ризику і небезпеки; - використовувати нормативно-правові методи само – і колективного захисту; - забезпечення рівності у наданні медичної допомоги, незалежно від гендерної, конфесійної або етичної належності.

ВИСНОВКИ

1. На підставі вивчення наукових і нормативно-правових джерел та власного педагогічного досвіду ідентифіковано спеціальні компетентності магістра стоматології. Їх інтеграція із загальними компетентностями формує сучасну систему професійної підготовки компетентного стоматолога.

2. Ідентифікований комплекс спеціальних компетентностей відображає специфіку фаху, розроблений відповідно до алгоритму надання допомоги стоматологічному пацієнту в замкненому циклі від профілактики захворювання до

реабілітації після перенесеної хвороби, передбачає правові, методичні, соціальні, управлінські аспекти професійної діяльності стоматолога.

3. Для оптимізації визначеного комплексу компетентностей та їх ефективної реалізації в освітній процесі ВМНЗ України необхідна професійна дискусія у колі науково-педагогічних працівників, студентів ВМНЗ, представників органів державного управління вищою медичною освітою, роботодавців у сфері надання стоматологічної допомоги.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Галузевий стандарт вищої освіти за спеціальністю «Стоматологія» – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.testcentr.org.ua/index.php/menu-methwork/menu-dsvo/60-s-methwork/110-gsvou.html>

2. Закон України «Про вищу освіту» // Урядовий кур'єр. – 2014. – 13 серпня, № 146. – С. 7-18.

3. Кульбашна Я.А. Формування компетентного фахівця – пріорит розвитку медичної освіти іноземних студентів – стоматологів / Я.А. Кульбашна // Світ медицини та біології. – 2013. – № 2. – С. 106-108.

4. Луговий В.І. Ідентифікація складу і структури компетентностей – ключова умова підвищення ефективності викладання у вищій школі / В.І. Луговий, О.М. Слюсаренко, Ж.В. Таланова // Психолого-педагогічні засади проектування інноваційних технологій викладання у вищій школі: монографія / В. Луговий, М. Левшин, О. Бондаренко [та ін.]; за заг. ред. В. П. Андрущенко, В. І. Лугового. – Київ, 2011. – Розд. 1, підрозд. 1.4. – С. 48-63.

5. Методичні рекомендації з розробки галузевих стандартів вищої медичної освіти [Електронний

ресурс]. – Режим доступу: <http://mon.gov.ua/activity/education/vishha/>

6. Національна рамка кваліфікацій. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua.s45.ru.wbprx.com/laws/show/1341-2011-p>

7. ADEA Competency Document / J. Dental Education. – 2013. – Vol. 78, N 7. – P. 1029-1033.

8. Tuning Education Structures in Europe. – URL: <http://turning.unideusto.org>

9. The Tuning Project (Medicine): Learning Outcomes/Competences. – URL: <http://www.tuning-medicine.com/pdf/booklet.pdf>

10. WFME Global Standards for Quality Improvement in Medical Education European Specifications / WFME / AMSE International Task Force MEDINE Quality Assurance Task Force University of Copenhagen Denmark.- 2007.- 79 p.

11. WEME Global Standards for Quality Improvement in Continuing Professional Development [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.wfme.org/standards/cpd>

REFERENCES

1. [Industry standards of higher education in the specialty "Dentistry"]. Available from: <http://www.testcentr.org.ua/index.php/menu-methwork/menu-dsvo/60-s-methwork/110-gsvou.html>. Ukrainian.

2. [Law of Ukraine "On Higher Education"]. Uria-dovyi kurier. 2014;146:7-18. Ukrainian.

3. Kulbashna JA. [Formation of a competent professional – priority of medical education of foreign students – dentists]. Svit meditsini ta biologii. 2013;(2):106-8. Russian.

4. Luhovyy VI, Slyusarenko OM, Talanova ZhV. (2011) [Identifying competences and structure - a key condition for improving the efficiency of teaching in higher education]. Psykholoho-pedahohichni zasady proektuvannya innovatsiynykh tekhnolohiy vykladannya u vyshchii shkoli: monohrafiya. 2011;1(1.4):48-63. Ukrainian.

5. [Guidelines for the development of industry standards of higher medical education]. Available from: <http://mon.gov.ua/activity/education/vishha/>. Ukrainian.

6. [Natsional qualifications framework]. Available from: <http://zakon4.rada.gov.ua.s45.ru.wbprx.com/laws/show/1341-2011-p>. Ukrainian.

7. ADEA Competency Document. Journal of Dental Education. 2013;78(7):1029-33.

8. Tuning Education Structures in Europe. Available from: <http://turning.unideusto.org>.

9. The Tuning Project (Medicine): Learning Outcomes/Competences. Available from: <http://www.tuning-medicine.com/pdf/booklet.pdf>.

10. WFME Global Standards for Quality Improvement in Medical Education European Specifications / WFME/AMSE International Task Force MEDINE Quality Assurance Task Force University of Copenhagen Denmark. 2007;79.

11. WEME Global Standards for Quality Improvement in Continuing Professional Development. Available from: <http://www.wfme.org/standards/cpd>.

Стаття надійшла до редакції
05.09.2016

УДК 616-001.18:612.176:537.862:612.6

**І.В. Завгородній,
Р.О. Бачинський,
Д.П. Перцев,
О.Л. Литовченко,
Н.І. Горголь**

СПОЛУЧЕНА ДІЯ ХІМІЧНИХ ТА ФІЗИЧНИХ ЧИННИКІВ НА РЕПРОДУКТИВНУ СИСТЕМУ ЩУРІВ В УМОВАХ ХОЛОДОВОГО СТРЕСУ

*Харківський національний медичний університет
пр. Науки, 4, Харків, 61022, Україна
Kharkiv National Medical University
Av. Nauky, 4, Kharkiv, 61022, Ukraine
e-mail: hygiene-ecology2@ukr.net*

Ключові слова: репродуктивна система, нітробензол, метилтретбутиловий ефір, електромагнітне випромінювання, холодний стрес, гонадотоксична дія, сполучена дія
Key words: reproductive system, nitrobenzol, methyl tertiary butyl ether, electromagnetic radiation, cold stress, gonadotoxic action, mixed impact

Реферат. Сочетанное действие химических и физических факторов на репродуктивную систему крыс в условиях холодного стресса. Завгородній І.В., Бачинський Р.О., Перцев Д.П., Литовченко О.Л., Горголь Н.І. Приведены результаты экспериментальных исследований по изучению особенностей гонадотоксического действия НБ, МТБЭ и ЭМИ в условиях холодного стресса, а также в условиях температурного комфорта. Исследования проводились на лабораторных животных, при 30-кратном введении НБ или МТБЭ в желудок в дозе 1/10 ЛД₅₀ и экспозицией животных в двух различных термических режимах по 4 часа в день 5 раз в неделю. Влияние ЭМИ моделировалось при частоте 70 кГц с напряжением 600 В/м. Особенности гонадотоксического действия НБ и МТБЭ изучали по показателям функционального состояния сперматозоидов, проводили общий гистологический анализ тканей семенника, дополняя его морфометрическими показателями. Анализ результатов экспериментальных исследований свидетельствует о том, что морфофункциональные изменения репродуктивной системы лабораторных животных при воздействии химических факторов (НБ и МТБЭ), физических факторов (ЭМИ) в двух различных термических режимах имеют аналогичный характер при условии, что при сочетанном действии указанных факторов и пониженной температуры имеет место усиление гонадотоксического эффекта.

Abstract. The mixed impact of chemical and physical factors on reproductive system of rats in conditions of cold stress. Zavgorodnii I.V., Bachinskyi R.O., Pertsev D.P., Litovchenko O.L., Gorgol N.I. The results of experimental investigations on studying features of gonadotoxic effect of nitrobenzene (NB), methyl tertiary butyl ether (MTBE) and electromagnetic radiation (EMR) both in conditions of cold stress and in conditions of thermal acceptability are given. The investigations were carried out on laboratory animals, in 30-fold intragastric administration of NB or MTBE in a dose of 1/10 LD₅₀ and exposition of animals in two different thermal regimens – 4 hours a day, 5 times a week. Effect of EMR was simulated in 70 kHz frequency, 600 V/m voltage. The features of gonadotoxic effect of NB and MTBE were studied by the indices of spermatozoa functional state, general histological analysis of the state of testicle tissues, supplemented with morphometric values, was carried out. The analysis of results of experimental research proves that morpho-functional changes of reproductive system in laboratory animals during the influence of chemical factors (NB and MTBE), physical factors (EMR) in two different thermal regimens are similar provided that there is the increase of gonadotoxic effect in mixed effect of mentioned factors and decreased temperature.

Викликані антропогенним впливом зміни фізичних і хімічних параметрів місця існування, адаптація до яких не була вироблена в процесі еволюції, становлять реальну загрозу здоров'ю, яке виявилось значною мірою залежним від стану довкілля. Слід особливо виокремити наслідки несприятливої дії середовища на репродуктивну систему, оскільки порушення репродуктивної функції стосуються не лише здоров'я існуючих, але й майбутніх поколінь [2, 4].

Пріоритетним з точки зору масштабності можливих негативних наслідків слід визнати

сполучену дію хімічних та фізичних чинників. До таких сполучень, зокрема, належить одночасна дія хімічних сполук, електромагнітного випромінювання (ЕМВ) в умовах холодного стресу.

Серед хімічних токсичних речовин, які широко використовуються в різних галузях народного господарства і в побуті, є нітробензол (НБ) та метилтретбутиловий ефір (МТБЕ) [5, 7]. Автоматизація процесів сучасного виробництва призвела до наростання щільності ЕМВ, яке являє собою потужний ксенобіотичний фактор і

може несприятливо впливати на репродуктивну систему [3, 4]. Така сполучена дія несприятливих хімічних та фізичних виробничих чинників у холодний період року, при роботах на відкритих площадках, у географічних регіонах з холодним кліматом нерідко супроводжується впливом позитивних низьких температур, які в організмі викликають реакцію на холодний стрес.

Саме тому вивчення механізмів одночасної дії хімічних сполук та фізичних чинників на організм в умовах холодного стресу є актуальною проблемою сучасної медицини.

У зв'язку з вищезазначеним були проведені експериментальні дослідження, метою яких було вивчення особливостей токсичної дії НБ та МТБЕ на репродуктивну функцію лабораторних тварин, при впливі ЕМВ в умовах холодного стресу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводили в умовах підгострого експерименту (1 міс. затравочного періоду) на лабораторних тваринах (статевозрілих щурах-самцях лінії WAG), яких утримували відповідно до санітарних правил. Досліди проводили з дотриманням правил Європейської конвенції про захист тварин [6].

Тварин було розподілено на 4 групи по 6 тварин у кожній.

Перша група піддавалася сполученій дії або хімічного чинника (НБ чи МТБЕ), або фізичного чинника (ЕМВ) і зниженої температури повітря $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ (тварини в умовах холодного стресу). Друга група тварин піддавалася ізольованій дії тільки зниженої температури $4\pm 2^{\circ}\text{C}$, тобто була контролем щодо тварин першої групи. Тварини третьої групи піддавалися дії або НБ, або МТБЕ, або ЕМВ при температурі повітря $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ (температура комфорту). Четверта група тварин служила контролем при комфортній температурі повітря $25\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Здійснювали 30-кратне введення речовин, що вивчалися, а саме: НБ або МТБЕ в шлунок у дозуванні $1/10 \text{ ЛД}_{50}$ (70 мг/кг для НБ, 500 мг/кг для МТБЕ). Експозиції проводили по 4 години на день 5 разів на тиждень. Вплив ЕМВ моделювався при частоті 70 кГц за напруги 600 В/м.

Особливості сполученої дії НБ, МТБЕ, ЕМВ та зниженої температури $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ на репродуктивну функцію вивчали за показниками:

- функціонального стану сперматозоїдів за коефіцієнтом маси сім'яників, загальною кількістю сперматозоїдів у сім'янику, часом рухливості сперматозоїдів, мертвими та патологічними формами сперматозоїдів, осмотичною та кислотною резистентністю сперматозоїдів із використанням загальноприйнятих методів [1];

- морфологічного стану сім'яників за морфометричними показниками (кількість каналців із злуценом сім'яродним епітелієм, індекс сперматогенезу, сумарна кількість нормальних сперматогоній у першому ряду клітин на базальній мембрані каналця (число сперматогоній), площа ядер клітин Лейдига).

Отримані дані опрацьовано загальноприйнятими методами статистики (середня, помилка середньої, критерій вірогідності Фішера-Стьюдента).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При макроскопічному обстеженні сім'яників щурів, що зазнавали впливу НБ як в умовах холодного стресу, так і в умовах температурного оптимуму, зареєстровано суттєві зміни: сім'яники значно зменшеного розміру, мають жовте забарвлення різного ступеня інтенсивності, на поверхні простежується значна ін'єкція судин, судинний малюнок різко виражений.

Результати проведених досліджень функціонального стану сперматозоїдів при дії НБ у двох різних температурних режимах свідчить про те, що у тварин, які зазнавали дії НБ як в умовах температурного оптимуму, так і в умовах холодного стресу, було зареєстровано суттєві зміни, що мали аналогічний характер, але певною мірою відрізнялися залежно від температурних умов. Так, коефіцієнти маси сім'яників при дії НБ у сполученні зі зниженою температурою були у 3,2 разу меншими від контролю, тоді як в умовах температурного оптимуму НБ спричиняв до зменшення цього показника лише в 1,8 разу. Кількість мертвих форм сперматозоїдів становила 85,47%, патологічних форм 87% при дії НБ в умовах холодного стресу, в умовах температурного оптимуму – 64,2% і 43,8% відповідно, порівняно з контролем; час рухливості сперматозоїдів 9,8 і 51,5 хвилини відповідно.

Таким чином, аналіз показників функціонального стану сперматозоїдів свідчить про те, що дія НБ на організм щурів-самців, які перебували в умовах холодного стресу, проявлялася підвищеною чутливістю чоловічих гонад, а саме: зменшенням коефіцієнту маси сім'яників та загальної кількості сперматозоїдів, зростанням кількості мертвих та патологічних форм, скороченням часу рухливості сперматозоїдів.

Аналіз морфометричних показників сім'яників тварин, що піддавалися дії НБ в умовах підгострого токсикологічного експерименту в обох температурних режимах, довів, що при дії НБ в умовах холодного стресу спостерігається

більш значне зменшення кількості сперматогоній у каналці – $7,3 \pm 0,5$ проти $28,9 \pm 5,4$ при дії НБ в умовах температурного комфорту; гальмування розвитку сперми – індекс сперматогенезу у тварин, що піддавалися дії НБ в умовах холодного стресу, становить $0,2 \pm 0,04$ проти $0,5 \pm 0,06$ при дії НБ в умовах термонеutralної зони.

Таким чином, в умовах підгострого токсикологічного експерименту дія НБ у сполученні зі зниженою температурою призводить до більш значного зменшення кількості сперматогоній у каналці і гальмування розвитку сперми щурів.

Морфологічне дослідження сім'яників показало, що у тварин, які підлягали ізольованій дії НБ, шар сперматогенного епітелію стоншений, сперматогенні клітини і клітини Сертолі нечисленні. В аблюмінальній зоні виявляються

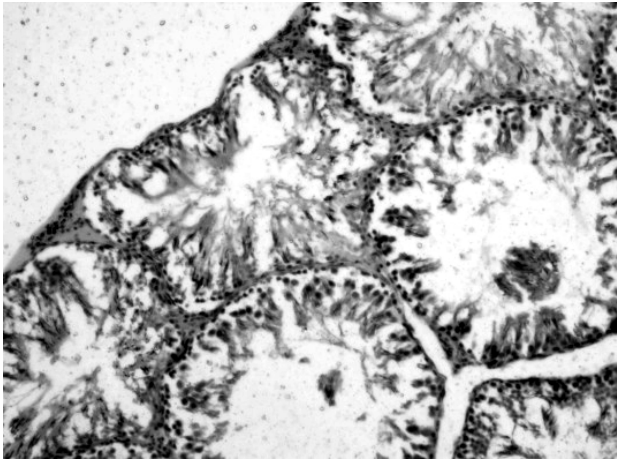


Рис. 1. Дія НБ в умовах температурного комфорту. Шар сперматогенного епітелію стоншений, в аблюмінальній зоні є одиничні сперматоцити, що діляться. Забарвлення за Ван Гізоном X 100

Під час дослідження функціонального стану сперматозоїдів тварин, що підлягали дії МТБЕ у двох термічних режимах, з'ясовано, що дія МТБЕ в умовах холодного стресу призводила до збільшення кількості мертвих форм сперматозоїдів до 38,4%, (в умовах температурного комфорту – 29,8%), зменшення часу рухливості сперматозоїдів: $11,17 \pm 2,91$ с (в умовах температурного комфорту – $29,40 \pm 4,93$ с). Кількість патологічних форм сперматозоїдів в обох дослідних групах становила 13%. Таким чином, у сполученні зі зниженою температурою дія МТБЕ спричиняє більш грубі порушення функціонального стану сперматозоїдів. Це стосується більш суттєвих змін таких показників, як час рухливості сперматозоїдів та кількість мертвих форм.

Морфометричні дослідження підтвердили, що більш несприятливою є дія МТБЕ в умовах

клітини, що діляться (сперматоцити, сперматиди, а також сперматозоїди). У міжканалцевій зоні виявляються ознаки набряку й повнокров'я судин, інтерстиціальні клітини нечисленні, дистрофічно змінені (рис. 1).

При морфологічному дослідженні сім'яників тварин, що зазнавали дії НБ в умовах сполученої дії зі зниженою температурою, тобто перебували в умовах холодного стресу, зустрічаються каналці з тотальним спустошенням і голою PAS-позитивною базальною мембраною. Лише в одному зі спостережень в аблюмінальній зоні знаходяться сперматоцити, що діляться, у стані дистрофії; сперматозоїди нерідко позбавлені джгутиків, мають гіперхромні пікнотичні й деформовані ядра (рис. 2).

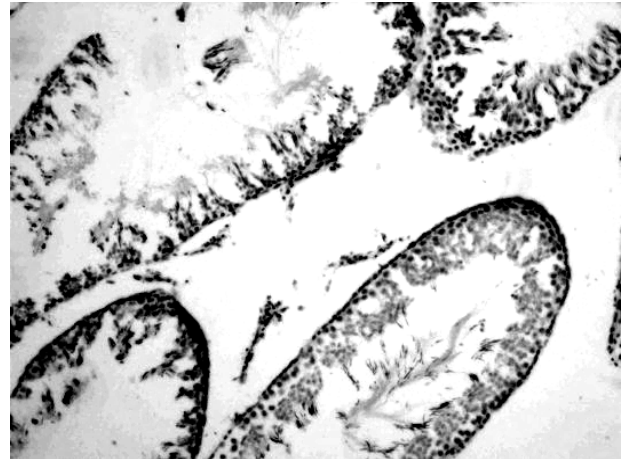


Рис. 2. Сполучена дія НБ зі зниженою температурою. Канальці з тотальним спустошенням і оголенням PAS-позитивної базальної мембрани PAS-реакція X 400

холодового стресу. Так, МТБЕ в умовах холодного стресу призводив до більш значних зрушень показників: збільшення кількості каналців з десквамованим епітелієм до 95%, порівняно з 36%, зменшення індексу сперматогенезу, кількості сперматогоній до $30,05 \pm 3,54$ проти $39,60 \pm 2,76$, площі ядер клітин Лейдига.

Морфологічне дослідження сім'яників показало, що у тварин, які підлягали ізольованій токсичній дії МТБЕ, у сім'яниках епітеліо-сперматогенний шар широкий, представлений як стовбуровими, дозріваючими і такими, що формуються, статевими клітинами, так і сперматозоїдами. Сперматоцити, що діляться, у стані дистрофії (рис. 3).

При морфологічному вивченні сім'яників тварин, що підлягали дії МТБЕ в умовах холодного стресу, у частині каналців сперматоцити й сперматозоїди в стані дистрофії або відсутні (рис. 4).

Морфологічні дослідження сім'яних залоз тварин при ізольованому впливі ЕМВ довели наявність каналців, сперматогенний епітелій яких представлений лише 1-2 рядами клітин. Вираженими були дегенеративні зміни в клі-

тинах сперматогенного епітелію або реєструвалася їх повна відсутність, що свідчить про зниження сім'яними залозами сперматогенної функції. Клітини Сертолі та Лейдига в цій групі не зазнали суттєвих змін (рис. 5).

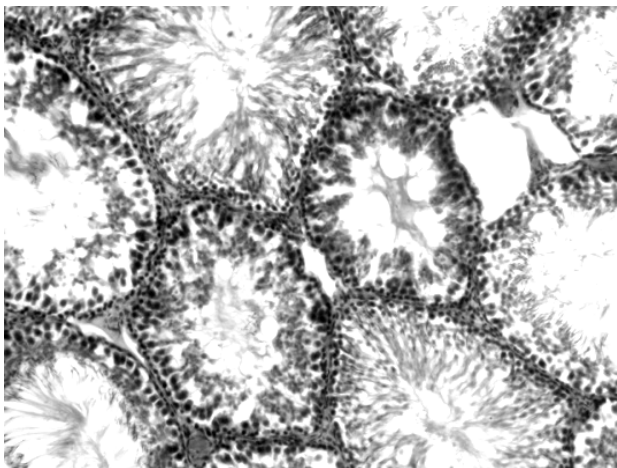


Рис. 3. Дія МТБЕ в умовах температурного комфорту. Сперматозоїди частини каналців позбавлені джгутиків. Сперматоцити, що діляться, у стані дистрофії. Забарвлення гематоксиліном та еозином X 200

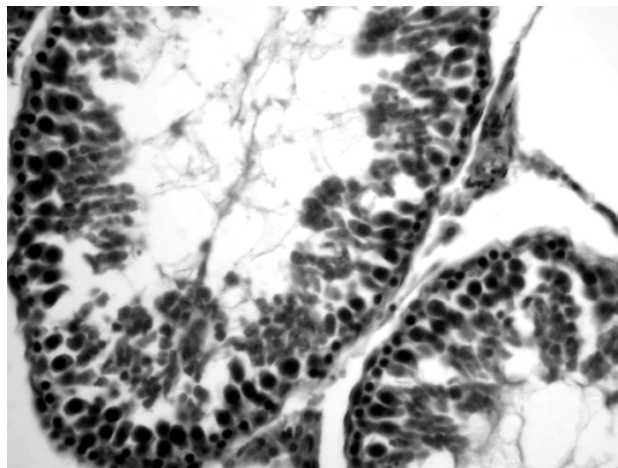


Рис. 4. Сполучена дія МТБЕ зі зниженою температурою. У сім'яних каналцях відсутні сперматозоїди, а сперматоцити в стані дистрофії. Забарвлення гематоксиліном і еозином X 200

У щурів, що піддавалися сполученому впливу ЕМВ та зниженої температури повітря, у сім'яних залозах виявлено чіткі зміни гістологічної будови, які свідчать про втрату сперматогенної функції. Канальці зменшені в розмірах за рахунок збіднення сперматогенних клітин: не

визначалися сперматиди й сперматозоїди, іноді відсутні сперматоцити. У збережених клітинах відмічалися дистрофічні та некробіотичні зміни. Клітини Сертолі і Лейдига не зазнали видимих змін (рис. 6).

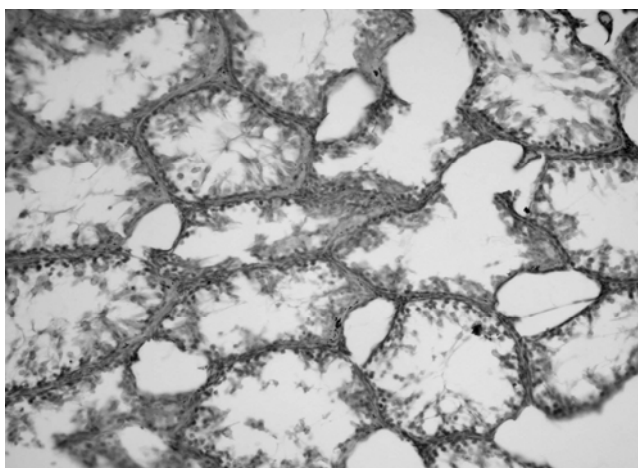


Рис. 5. Збіднення сім'яних каналців сперматогенними клітинами, виражені дегенеративні зміни сперматогенного епітелію. Ізольований вплив ЕМВ. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 200

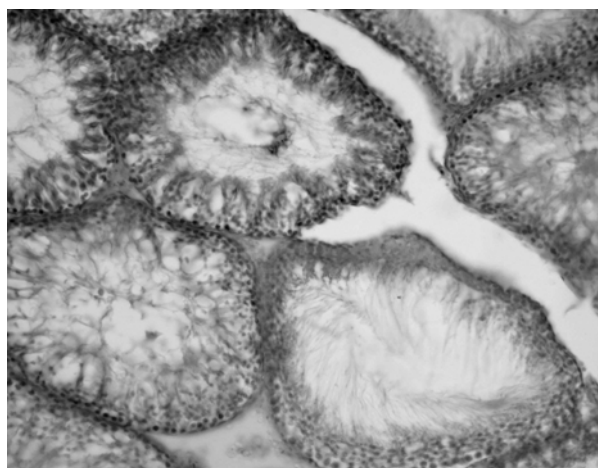


Рис. 6. Збіднення сім'яних каналців сперматогенними клітинами, у міжканальцевій стромі – набряк. ЕМВ у сполученні з холододим фактором. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 200

ПІДСУМОК

Результати вивчення особливостей морфо-функціональних змін репродуктивної системи щурів при дії хімічних чинників (НБ і МТБЕ), фізичних чинників (ЕМВ) у сполученні зі зниженою температурою в підгострому експерименті свідчать про розвиток в організмі лабораторних тварин патогномонічних для ізольованої дії НБ, МТБЕ або ЕМВ зрушень за умови, що

при сполученій дії зазначених хімічних та фізичних чинників та зниженої температури має місце посилення гонадотоксичного ефекту. Зазначені ефекти потребують урахування при проведенні досліджень з гігієнічного нормування сполученого впливу несприятливих чинників, розроблення та впровадження заходів профілактики.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Методы экспериментального исследования по установлению порогов действия промышленных ядов на генеративную функцию с целью гигиенического нормирования: метод. указания / сост.: Саноцкий И.В., Фоменко В.Н., Сальникова Л.С. [и др.]. – Москва: НИИ ГТ и ПЗ АМН СССР, 1978. – 35 с.
2. Николаев А.А. Гонадотоксическое действие миллиметрового излучения / А.А. Николаев, М.Г. Кузнецова, В.Г. Сердюков. – Астрахань: АГМА, 2013. – 78 с.
3. Современное состояние исследований влияния электромагнитных излучений на организм человека / О.П. Чорний, В.В. Никифоров, Д.И. Родькин, В.Ю. Ноженко // Инженерні та освітні технології в електротехнічних і комп'ютерних системах. – Кременчук: КрНУ, 2013. – № 2 (2). – С. 112–124 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://eetecs.kdu.edu.ua>
4. Современные представления о механизмах стрессобусловленных изменениях активности сперма-

тогенеза / Т.А. Золотарёва, Б.А. Насибуллин, Н.А. Ярошенко, А. В. Змиевский // Мир медицины и биологии. – 2011. - № 4(7). – С. 134-136.

5. Яворовський О.П. Особливості умов праці та стану здоров'я робітників, зайнятих виготовленням та застосуванням метилтретбутилового ефіру на НПЗ України / О.П. Яворовський, Ю.О. Паустовський // Довкілля та здоров'я. – 2008. – № 3 (46). – С. 60-63.

6. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. N 123. – Strasbourg, 1986. – 52 p.

7. Mass spectrometric identification of hemoglobin modifications induced by nitrobenzene / F.Di Girolano, L. Campanella, R. Samperi, A. Bachi // Ecotoxicology Environmental Safety. – 2009. – Vol. 72, N 5. – P. 1601-1608.

REFERENCES

1. Sanotckii IV, Fomenko VN, Salnikova LS. [Methods of experimental studies to establish thresholds of action of industrial poisons on the generative function for the purpose of hygienic regulation: Guidance]. NII GT i PZ AMN SSSR, Moskva, 1978;35. Russian.
2. Nikolaev AA, Kuznetcova MG, Serdiukov VG. [Gonadotoxic action of millimeter radiation]. Astrakhan, AGMA. 2013;78. Russian.
3. Chorniy OP, Nikiforov VV, Rodkin DI, Nozhenko VYu. [The current state of research on the influence of electromagnetic radiation on the human body]. Inzhenerni ta osviti tehnologiyi v elektrotehnichnih i komp'yuternih sistemah. 2013;2(2):112-4. Russian.
4. Zolotaryova TA, Nasibullin BA, Yaroshenko NA, Zmievskiy AV. [Modern understanding of the mecha-

nisms of stress caused by changes in the activity of spermatogenesis]. Mir meditsinyi i biologii. 2011;4(7):134-6. Russian.

5. Yavorovskiy OP, Paustovskiy IuO. [Features of working conditions and health of workers employed in manufacturing and application of metyl tret-butyl ether refineries Ukraine]. Dovkillia ta zdorov'ia. 2008;3(46):60-63. Ukrainian.

6. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe. Strasbourg, 1986;123:52.

7. Di Girolano F, Campanella L, Samperi R, Bachi A. [Mass spectrometric identification of hemoglobin modifications induced by nitrobenzene]. Ecotoxicology and Environmental Safety. 2009;72(5):1601-8.

Стаття надійшла до редакції
30.03.2016



УДК 616.831-005-036.11:578.835.1

Н.Г. Андрюшкова *,
Н.С. Турчина **,
Л.В. Долінчук *,
В.А. Понятовський *,
В.В. Мельник *,
В.П. Широбоков *,
Л.М. Трепет ***

**ГЕНОМ ЕНТЕРОВІРУСІВ У СИРОВАТЦІ
КРОВІ ХВОРИХ НА ГОСТРЕ ПОРУШЕННЯ
МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ**

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
кафедра мікробіології, вірусології та імунології *
(зав. – акад. НАН та НАМН України, д. мед. н., проф. В.П. Широбоков)
пр. Перемоги, 34, Київ, 03680, Україна
кафедра неврології **
(зав. – д. мед. н., проф. Л.І. Соколова)
вул. Мечникова 39/1, корпус 3., 3 поверх, м. Київ, 01601, Україна
Олександрівська клінічна лікарня м. Києва ***
Відділення цереброваскулярної патології
(зав. – Л.М. Трепет)
вул. Мечникова 39/1, корпус 3, 3 поверх, м. Київ, 01601, Україна
Bogomolets National Medical University
Microbiology, virology and immunology department *
Peremogy av., 34, Kyiv, 03680, Ukraine
Neurology department **
Mechnikova str., 39/1, building 3., 3 rd level, Kyiv, 01601, Ukraine
Oleksandrivs'ka clinical hospital ***
Cerebrovascular pathology department
Mechnikova str., 39/1, building 3., 3 rd level, Kyiv, 01601, Ukraine
e-mail: andriushkovan@yandex.ua
e-mail: tinney@yandex.ua

Ключові слова: ентеровіруси, Коксакі В віруси, гостре порушення мозкового кровообігу, полімеразна ланцюгова реакція

Key words: enteroviruses, Coxsackie B virus, acute cerebrovascular accident, polymerase chain reaction

Реферат. Генотип ентеровірусів в сироватці крові хворих з острым порушенням мозкового кровообігу. Андрюшкова Н.Г., Турчина Н.С., Долінчук Л.В., Понятовський В.А., Мельник В.В., Широбоков В.П., Трепет Л.М. Целью исследования было определение присутствия генома ентеровирусов в сыворотке крови больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Была исследована сыворотка крови 72 больных с ОНМК и контрольной группы из 30-ти больных с заболеваниями не сосудистого происхождения для выявления генома ентеровирусов. Исследование энтеровирусных РНК проводили при помощи ПЦР с применением обратной транскрипции. Выделение вирусов проводили на линиях клеток HeLa и HEp-2. В 17 из 72 отобранных проб сыворотки крови исследуемой группы (23,6±5,0%) был выявлен геном ентеровирусов, тогда как в контрольной группе был получен позитивный результат только с одной сывороткой крови (3,3±3,2%). Выделить цитопатогенные агенты на культурах клеток HEp-2 и HeLa удалось из 11 сывороток у больных из исследуемой группы, давших позитивный результат на ентеровирусы в ПЦР. Из остальных ПЦР-позитивных и ПЦР-негативных сывороток вирусы выделить не удалось. Ни в одной из сывороток крови больных контрольной группы цитопатогенные агенты выделить не удалось. Присутствие ентеровирусов в крови больных с ОНМК разрешает предположить этиопатогенетическую связь между ними. Внедрение ПЦР с целью выявления энтеровирусных агентов у больных с ОНМК может дополнить уже существующие методы диагностики.

Abstract. The genom of enteroviruses in the blood serum of patients with acute stroke. Andryushkova N.G., Turchin N.S., Dolinchuk L.V., Ponyatovskyy V.A., Melnik V.V., Shyrobokov V.P., Trepet L.N. Objective of the study was determination of enterovirus genom presence in the blood serum of patients with acute stroke by polymerase chain reaction (PCR). The blood serum of 72 patients with acute stroke and control group of 30 patients with another vascular disease was studied to reveal genom of enteroviruses. Detection of enterovirus RNA was performed by PCR using the reverse transcription. Viruses were isolated on HeLa and HEp-2 cell lines. The enterovirus genom detected by PCR was in 17 of 72 samples of the tested serum in the research group (23,6±5,0%). In the control group only one

serum was PCR-positive for enteroviruses (3,3±3,2%). Cytopathogenic agents were isolated in HEp-2 and HeLa cell lines from 11 PCR-positive samples of blood serum from the experimental group of patients. No viruses were isolated from the remaining PCR-positive and PCR-negative sera. The presence of enteroviruses in the blood of patients with acute stroke suggests etiopathogenetical link between them. The introduction of PCR to detect enteroviral agents in patients with acute stroke can complement existing methods of diagnosis.

Серед вірусів, що викликають захворювання у людини, важливого значення на сьогодні набувають ентеровіруси. Науковий інтерес до них зумовлений низкою причин: кількість виділених типів ентеровірусів щорічно збільшується, розширюється спектр захворювань, виникнення яких пов'язують з цією інфекцією. Нові дані значною мірою пов'язані з використанням молекулярно-генетичних методів діагностики. Важливою особливістю ентеровірусів є те, що вони здатні до персистенції в людському організмі, встановлено вірусоносійство з довготривалим виділенням збудника в навколишнє середовище [10]. Людина може інфікуватись ентеровірусами протягом всього року, але значний зріст захворюваності на ці інфекції спостерігається в літньо-осінній період [9].

Ентеровіруси є поліорганотропними та вражають людей різного віку, але найчастіше ці інфекції зустрічаються в дитячому віці: здорові діти в 7,2%-20,1% випадків є вірусоносіями, тоді як у віковій групі дітей до року частота вірусоносійства становить 32,6% (Анохин В.А. и др., 2014). З віком рівень природного імунітету збільшується, і в деяких регіонах у 90% і більше п'ятирічних дітей виявляються антитіла до ентеровірусів. У дорослих виявляються антитіла до найбільш розповсюджених сероваріантів; серопозитивність серед населення вища в регіонах з низьким рівнем соціально-побутових умов проживання [11]. Низка досліджень ряду авторів (Амосова К.М., 1996; Гіріна О.Н., 1996; Zhang L. et al., 2009; Ботвиньев В.В. и соавт., 2012; Бондаренко В.І. зі співав., 2008; Плоткин В.Я. и соавт., 2009) доводять патогенетичну роль ентеровірусів при інфаркті міокарда, міокардиті, перикардиті, дилататійній кардіоміопатії, атеросклерозі, гострому коронарному синдромі, в патології нирок, розвитку апендициту, при гепатиті, юнацькому діабеті, дерматомікозах, псоріазі [1, 2, 3, 4, 10, 11, 12, 13-16].

Незважаючи на те, що у більшості випадків прогноз при ентеровірусних інфекціях є сприятливим, ураження центральної нервової системи може спровокувати ускладнення неврологічного характеру, а міоперикардити та хронічні менінгоенцефаліти у хворих з імунодефіцитним станом можуть призвести до летальних наслідків [11].

Встановлення ролі ентеровірусної інфекції в розвитку судинної патології, що базується на

використанні молекулярно-генетичних технологій, є актуальним на сьогодні [6, 7].

Мета дослідження – визначення наявності ентеровірусів та їх РНК у сироватці хворих з гострими порушеннями мозкового кровообігу (ГПМК) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та вірусологічного методу дослідження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження було залучено 102 пацієнти, які перебували на стаціонарному лікуванні в неврологічному відділенні та відділенні цереброваскулярної патології Олександрівської клінічної лікарні м. Києва в 2009-2015 роках. Дослідну групу становили 72 хворі з різними формами гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК), які відповідали критеріям включення: вік старше 18 років, підтверджено діагноз ГПМК, відсутність критеріїв виключення. Критеріями виключення були: тривалість перебування у стаціонарі менше 2-х тижнів або неможливість взяття сироватки крові з інтервалом у два тижні. Контрольну групу (30 осіб) становили хворі, які перебували на лікуванні у відділенні з неврологічними захворюваннями, що не пов'язані із судинною патологією. Дослідження було схвалено Комісією з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Всі пацієнти надали добровільну письмову згоду на участь у дослідженні. Вік обстежених хворих коливався від 31 року до 86 років і в середньому становив 62,6±12,0 років. До вибірки увійшли 41 жінка (56,9%) і 31 чоловік (43,1%). Контрольна група включала 30 осіб віком від 16 до 86 років, середній вік становив 56,3±19,3 року. До вибірки увійшли 19 жінок (63,3%) і 11 чоловіків (36,7,1%).

З метою встановлення можливої наявності геному ентеровірусів у сироватці хворих було проведено ПЛР із застосуванням зворотної транскрипції (ЗТ-ПЛР). Для цього в перші 1-2 доби після надходження в стаціонар у всіх хворих було взято на дослідження кров з ліктьової вени, для отримання сироватки.

Молекулярно-генетичний та вірусологічний методи дослідження проводилися на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Для проведення ЗТ-ПЛР

використовували комерційні тест-системи «АмпліСенс» (набір реагентів розроблений і випускається ФГУН «ЦНДІ Епідеміологія Росспоживнагляду» (м. Москва)). Виділення РНК ентеровірусів з клінічного матеріалу проводили методом афінної сорбції на частинках силікагеля за Boom et al., використовуючи набір реагентів «РИБО-сорб» («АмпліСенс», РФ). Реакцію зворотної транскрипції проводили відразу після виділення РНК з використанням ферменту ревертази з набору «Реверта L-100» («АмпліСенс», РФ). Ампліфікацію вірусної кДНК проводили на багатоканальному ампліфікаторі «Parkin Elmer-2400» (США), використовуючи реактиви тест-системи «АмпліСенс Enterovirus-207». Детекцію продуктів ампліфікації здійснювали методом горизонтального електрофорезу в 1,5% -агарозному гелі з бромідом етидію. Облік результатів здійснювали візуально, переглядаючи гель в УФ-трансілюмінаторі (довжина хвилі 254 нм), використовуючи червоний світлофільтр.

Для виділення цитопатогенних ентеровірусів було використано такі перещеплювані лінії культур клітин: HeLa – лінія клітин, отримана з ракової пухлини шийки матки, та HEp-2 (Cincinnati) – лінія, отримана з епідермоїдної карциноми людини. Вирощували перещеплювані клітинні культури та проводили виділення ентеровірусів за загальноприйнятою методикою [8].

Статистичну обробку проводили за допомогою пакетів статистичних програм «Statistica 6,0 for Windows», EXCEL.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті досліджень доведено, що 17 з 72 відібраних проб сироватки крові дослідної групи дали позитивний результат (23,6±5,0% від усіх досліджених проб). У решти 55 хворих, що становило 76,4±5,0% від загальної кількості проб у дослідній групі, результати дослідження були негативними. У контрольній групі було отримано позитивний результат лише з однією сироваткою крові, що становило 3,3±3,2 % (табл. 1).

Таблиця 1

Виділення ентеровірусної РНК у сироватці крові пацієнтів контрольної та дослідної груп

Група	Кількість хворих	Кількість сироваток хворих, що виявилися позитивними на наявність ентеровірусної РНК	
		абс.	%
Дослідна	72	17	23,6±5,0
Контрольна	30	1	3,3±3,2

Виділити цитопатогенні вірусні агенти на культурах клітин HEp-2 та HeLa вдалося з 11 сироваток хворих з дослідної групи, що дали позитивний результат на ентеровіруси у ПЛР (табл. 2). З решти ПЛР-позитивних сироваток та

ПЛР-негативних сироваток віруси виділити не вдалося. З жодної сироватки крові хворих контрольної групи цитопатогенні агенти виділити не вдалося.

Таблиця 2

Виділення цитопатогенних агентів із сироватки крові пацієнтів контрольної та дослідної груп

Група	Кількість хворих	Кількість сироваток хворих, що виявилися позитивними на наявність ентеровірусної РНК	
		абс.	%
Дослідна	72	11*	15,3±4,2
Контрольна	30	0	0

Примітка: * - усі сироватки, з яких вдалося виділити цитопатогенні агенти, були ПЛР-позитивними.

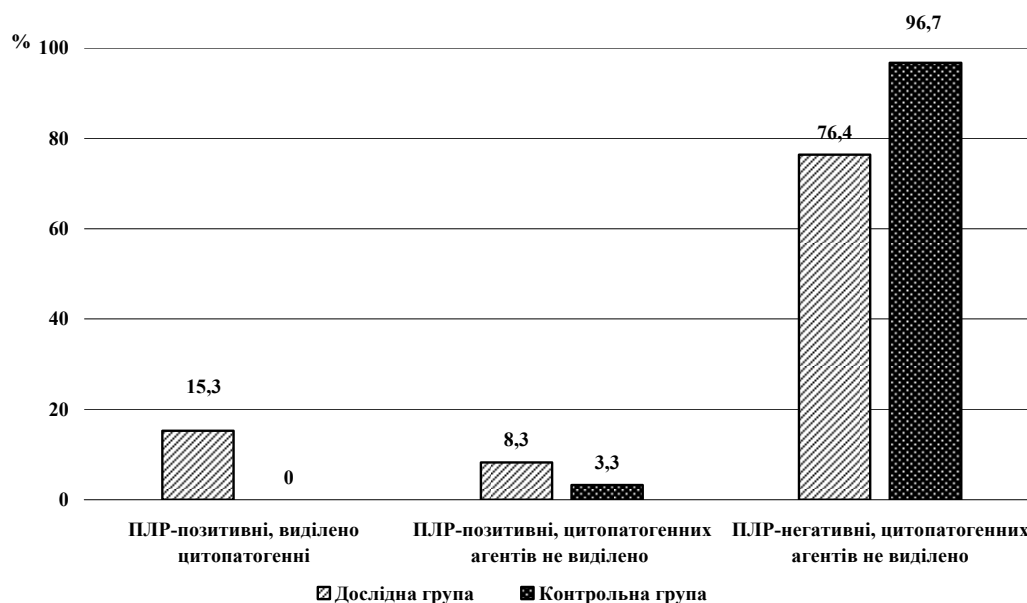


Рис. 1. Частота виявлення ентеровірусів за допомогою ПЛР та вірусологічного методу у хворих на ГПМК

Згідно з методичними рекомендаціями з епід-нагляду та профілактики ентеровірусної (неполіомієлітної) інфекції, підставою для лабораторного підтвердження ентеровірусної інфекції служить виявлення ентеровірусів або їх РНК в стерильних типах клінічного матеріалу із застосуванням прямих методів їх виявлення, або визначення сероконверсії, або чотириразового наростання титру антитіл при дослідженні парних сироваток, взятих з інтервалом у 14 днів [8]. Таким чином, виявлення в крові обстежених

хворих РНК ентеровірусів свідчить про наявність у них ентеровірусної інфекції. Наші дані узгоджуються з даними Плоткіна В.Я. и др. [12] про значущість неполіомієлітних ентеровірусів у розвитку ГПМК. Менша частота виявлення ентеровірусів культуральним методом за їх цитопатичною дією пояснюється тим, що не всі ентеровіруси можуть бути виділені на культурі клітин, а також низьким титром ентеровірусів у крові хворих [5].

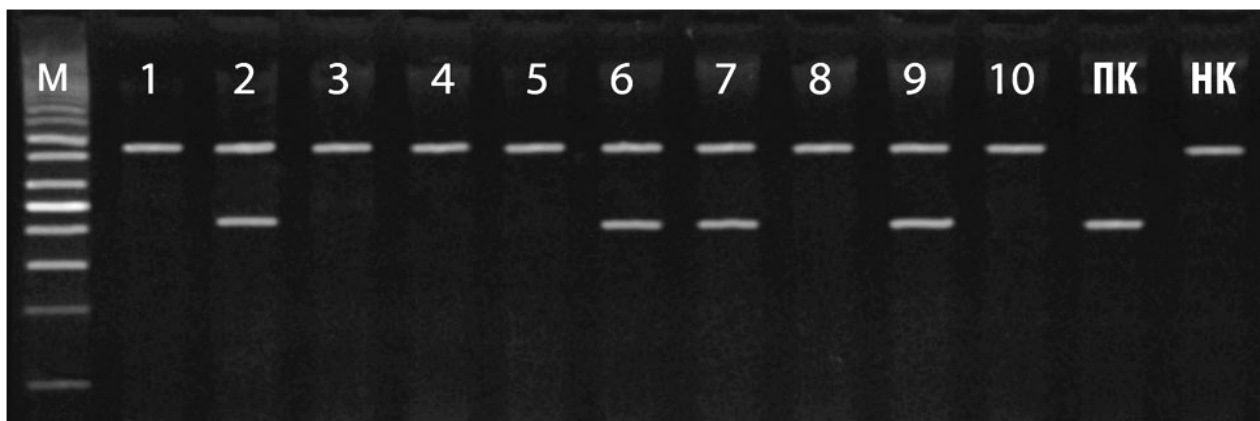


Рис. 2. Результати електрофорезу досліджуваних сироваток крові хворих дослідної групи (1-10 – досліджувані проби, з яких у пробах 1, 3-5, 8, 10 – негативний результат, у пробах 2, 6, 7, 9 – позитивний результат; М – маркер; ПК – позитивний контроль, НК – негативний контроль)

Крім того, за допомогою модифікованої реакції зв'язування комплексу Zhang L. et al.

підтверджено кількісне виявлення антигенів ентеровірусів у крові 49% пацієнтів з гострим

коронарним синдромом, а також у тканини коронарних артерій (у 23 з 24 випадків – 98 %) і серця (у 51 з 94 випадків – 54,3%) пацієнтів з інфарктом міокарда (ІМ), померлих від кардіогенного шоку і / або розриву міокарда. Відносна кількість ентеровірусного антигену в крові була вірогідно вище в групі хворих на ІМ, з ускладненням у вигляді кардіогенного шоку або розриву міокарда, порівняно з аналогічними показниками в пацієнтів з неускладненим ІМ. Ці дані свідчать про те, що ентеровіруси є одним з факторів ризику гострого коронарного синдрому та беруть участь у його патогенезі, сприяють розвитку таких ускладнень ІМ, як кардіогенний шок і розрив міокарда [16].

Кардіотропність вірусів Коксаки В1 та В6 дозволяє припустити їх участь у розвитку ГПМК, тому при розшифровці видової належності виділених нами непіоліомієлітних ентеровірусів слід, перш за все, виявляти саме їх [10]. Отже, негативний результат не виключає наявності ентеровірусної інфекції, оскільки циркуляція ентеровірусів у крові обмежується першими тижнями захворювання. Надалі підтвердження

інфекції можливе шляхом проведення серодіагностики.

Результати цього дослідження демонструють перспективність використання молекулярно-генетичного методу для виявлення ентеровірусів у хворих з ГПМК (рис. 1, 2). Перевагою застосування генетичного методу діагностики (ПЛР) перед вірусологічним є вища чутливість та специфічність методу, значна економія часу, можливість виявлення ентеровірусів, що не реплікуються в культурі клітин.

Подальші дослідження будуть зосереджені на типуванні виділених нами штамів ентеровірусів з визначенням тих, що відіграють етіопатогенетичну роль у виникненні та розвитку ГПМК.

ПІДСУМОК

Присутність ентеровірусів у крові хворих з ГПМК дозволяє припустити етіопатогенетичний зв'язок між ними. Впровадження ПЛР з метою виявлення ентеровірусних агентів у хворих на ГПМК у перспективі доповнить вже існуючі методи діагностики.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н. Дилатационная кардиомиопатия (клиника, особенности, дифференциальная диагностика с ревматическими пороками сердца, лечение): автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец. 14.00.06 / Е.Н. Амосова. – Киев, 1996. – 44 с.
2. Андрюшкова Н.Г. Значення ентеровірусів у серцево-судинній патології / Н.Г. Андрюшкова // Медична наука України. – 2015. – Т. 11, № 1-2. – С. 105-109.
3. Ботвиньев В.В. Современные возможности диагностики, профилактики и лечения энтеровирусной инфекции Коксаки у детей / В. В. Ботвиньев, Л. С. Намазова-Баранова, О. Б. Гордеева // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 40-44.
4. Гіріна О.Н. Імунопатогенетичні та ендокринні зміни при різних формах ішемічної хвороби серця в умовах вірусної інфекції та їх терапевтична корекція: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.11 / О.Н. Гіріна. – Київ, 1996. – 45 с.
5. Понятовський В.А. Очищення стічних вод від ентеровірусів та бактеріофагів на спорудах бортицької станції аерації / В.А. Понятовський, В.В. Бобир, В.П. Ширококов // Мікробіол. журнал. – 2014. – Т. 76, № 2. – С. 53-58.
6. Прилуцький А.С. Методичні підходи до молекулярно-генетичної діагностики ентеровірусних інфекцій / А.С. Прилуцький, А.Г. Колеснікова, С.В. Бабенко // Методичні підходи до молекулярно-генетичної діагностики ентеровірусних інфекцій. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 252-254.
7. Разработка и применение современных лабораторных методов в эпидемиологическом мониторинге, диагностике и лечении энтеровирусных инфекций / А.С. Прилуцкий, С.В. Бабенко, А.Г. Колесникова, С.О. Чернуцкий // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2009. – Т. 12, № 3 (47). – С. 63-68.
8. Руководство по вирусологическим исследованиям полиомиелита. – Москва, 1998. – 114 с.
9. Сабитова А.М. Современные клинико-эпидемиологические особенности энтеровирусной различных клинических форм инфекции / А.М. Сабитова, Т.А. Александрова // Сб. материалов X Рос. конф. «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском Федеральном округе». – Казань, 2013. – С. 60.
10. Бондаренко В.І. Сучасні погляди на роль ентеровірусів у патології серцево-судинної системи / В.І. Бондаренко, В. І. Задорожна, Н. Л. Зубкова [та ін.] // Профілактична медицина. – 2008. – № 3. – С. 57-62.
11. Энтеровирусные инфекции: современные особенности / В.А. Анохин, А.М. Сабитов, И.Э. Кравченко, Т.М. Мартынова // Практическая медицина. Педиатрия. – 2014. – № 9 (85). – С. 58-67.
12. Энтеровирусы и острый коронарный синдром / В.Я. Плоткин, В.Л. Воронель, М.А. Тимошина [и др.] // Вестник Санкт-Петербург. ун-та. – 2009. – № 3.- С. 38-44.
13. Caserta T. Overview of Enterovirus Infections. Last full review / Caserta T. – [Content last modified August 2013]. – Mode accessed: <http://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/enteroviruses/overview-of-enterovirus-infections>

14. Clinical features, diagnosis and management of enterovirus 71 / M.H. Ool, S.C. Wong, P. Lewthwaite [et al.] // *Neurol. Lancet*. – 2010. – Vol. 9. – P. 1097.

15. Harvala H. Parechoviruses children: understanding a new infection / H. Harvala, K.C. Malters, P. Simmonds // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 23. – P. 224.

16. Zhang L. Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) / L. Zhang, J. Goudh, D. Christmas // *J. Clin. Pathol.* – 2010. – P. 156-164.

REFERENCES

1. Amosova EN. [Dilated cardiomyopathy (clinic, features, differential diagnostika with rheumatic heart disease, treatment]: dissertation thesis of the doctor of medical sciences: 14.00.06. Kiyv, Institute of Cardiology named after ND Strazhesko. 1996;1-44. Russian.

2. Andrushkova NG. [The value of enteroviruses in cardiovascular disease]. *Medichna nauka Ukraini*. 2015;11(1-2):105-9. Ukrainian.

3. Botvinyev VV, Namazova-Baranova LS, Gordeeva OB. [Modern diagnostics, prevention and treatment of Coxsackie enterovirus infection in children]. *Pedyatricheskaya farmakologiya*. 2012;9(3):40-44. Russian.

4. Gyryna ON. [Imunopathogenetic and endocrine changes in various forms of ischemic heart disease in terms of viral infections and their therapeutic correction] : dissertation thesis of the doctor of medical sciences: 14.00.06. Kiyv, National OO. Bogomolets Medical University. 1996;1-45. Ukrainian.

5. Ponyatovskiy VA, Bobir VV, Shyrobokov VP. [Wastewater from enteroviruses and bacteriophages in buildings Bortnicheskoy WWTP]. *Mikrobiologichnyi zhurnal*. 2014;76(2):53-58. Ukrainian.

6. Pryluckyj AS, Kolesnykova AG, Babenko SV. [Methodological approaches to molecular genetic diagnosis of enteroviral infections] *Tavrycheskyj medyko-byologicheskyy vestnyk*. 2013;9(2):252-4. Ukrainian.

7. Pryluckyj AS, Babenko SV, Kolesnykova AG, Chernuckyj SO. [The development and use of modern laboratory methods in the epidemiological monitoring, diagnosis and treatment of enteroviral infections]. *Tavrycheskyj medyko-byologicheskyy vestnyk*. 2009;12(3):63-68. Russian.

8. [Guidelines for virological studies of polio]. WHO, Moskva. 1998:1-114. Russian.

9. Sabytova AM, Aleksandrova TA. [Current clinical and epidemiological features of enterovirus different clinical forms of infection]. *Sbornyk materyalov X Rossyjskoj konferencyy «Pedyatryja y detskaja hyrurgyja v Pryvolzhskom Federal'nom okruge»*, November 26-28, 2013;1-60. Russian.

10. Bondarenko VI, Zadorogna VI, Zubkova NL, et al. [Modern views on the role of enteroviruses in the pathology of cardiovascular system]. *Profylaktichna medicina*. 2008;3:57-62. Ukrainian.

11. Anohyn VA, Sabitvov AM, Kravtchenko YA, Martinova TM. [Enterovirus infection: modern features]. *Prakticheskaya medicina. Peditriya*. 2014;85(9):58-67. Russian.

12. Plotkin VY, Voronel VL, Tymoshyna, et al. [Enteroviruses and acute coronary syndrome]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universyteta*. 2009;3:38-44. Russian.

13. Caserta T. Overview of Enterovirus Infections. Last full review [Internet] Merck Manual [Content last modified August 2013]. Available from: <http://www.merck-manuals.com/professional/infectious-diseases/enteroviruses/overview-of-enterovirus-infections>

14. Ool MH, Wong SC, Lewthwaite P, Cardoso MJ, Solomon T. Clinical features, diagnosis and management of enterovirus 71. *Neurol Lancet*. 2010;9(11):1097.

15. Harvala H, Malters KC, Simmonds P. Parechoviruses in children: understanding a new infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23(3):224-30.

16. Zhang L, Goudh J, Christmas D. Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Clin Pathol*. 2010;63(2):156-64.

Стаття надійшла до редакції
07.09.2016



**Е.В. Спиридонова,
Е.В. Ковалёв**

ФАКТОРЫ РИСКА ПЕРИНАТАЛЬНОЙ И АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЦИТОКИНОВОГО И ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА БЕРЕМЕННОЙ

УО «Витебский государственный медицинский университет»

кафедра акушерства и гинекологии

Витебск, 210023, Республика Беларусь

Vitebsk State Medical University

Department of Obstetrics and Gynecology

Vitebsk, 210023, Republic of Belarus

e-mail: kovalev.vitebsk@synlab-eml.by

Ключевые слова: амниотическая жидкость, факторы риска, цитокины, воспаление

Key words: amniotic fluid, risk factors, inflammation, cytokines

Реферат. Факторы риска перинатальной и акушерской патологии залежно від цитокинового й оксидативного статусу вагітної. Спиридонова О.В., Ковальов Є.В. Метою дослідження було встановити фактори ризику перинатальних пошкоджень у новонароджених залежно від рівня секреції в навколоплідному середовищі цитокинів і нітратів / нітритів. Всього було обстежено 464 пацієнтки. Вміст ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, інтерферону- γ , ФНП- α в амніотичній рідині визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу, визначення нітратів і нітритів у навколоплідних водах проводили за методом Грісса в модифікації І.С. Веремій та ін. Вивчено результати пологів, стан новонароджених і морфологічну будову послідів. З метою визначення факторів ризику були розраховані відношення шансів (ВШ) для результатів пологів, перинатальної патології та пошкоджень плаценти. Встановлено, що загострення хронічного пієлонефриту під час вагітності збільшує ВШ розвитку перинатальної патології нервової системи в 9,6 разу ([95% ДІ 3,8; 17,0], $p=0,008$) і народження маловагої дитини – у 13,2 ([95% ДІ 4,3; 25,3]; $p=0,03$). При формуванні синдрому «короткої» шийки матки під час вагітності збільшується ВШ розвитку респіраторного дистрес-синдрому у 8,0 разів ([95% ДІ 2,2; 16,7], $p=0,019$), перинатальної патології нервової системи – в 11,4 ([95% ДІ 2,8; 17,3], $p=0,005$). Гострі респіраторні інфекції до 18 тижнів збільшують ВШ розвитку респіраторного дистрес-синдрому в 27,6 ([95% ДІ 11,7; 46,2], $p=0,021$), затримки росту плода в 11,0 разів ([95% ДІ 2,0; 21,6], $p=0,006$). Передчасні пологи і реалізація ВУІ супроводжуються зниженням у навколоплідному середовищі концентрації ІЛ-4, ІЛ-10 і посиленням активності ІЛ-2, інтерферону- γ при синергічному збільшенні концентрації NO $_2$ - / NO $_3$ -. Перинатальному пошкодженню нервової системи при наявності загострення хронічного пієлонефриту, ГРІ в терміні до 18 тижнів, синдрому «короткої» шийки матки, ПРПО передуює зниження вмісту в амніотичній рідині ІЛ-4 та ІЛ-10, зменшення концентрації NO $_2$ - / NO $_3$ - і збільшення прозапальної активності за рахунок ФНО- α .

Abstract. Risk factors of perinatal and obstetric pathology depending on cytokines and oxidative status of a pregnant. Spiridonova Ye.V., Kovalyov Ye.V. The aim of the study was to determine risk factors for perinatal damage in newborns depending on the level of cytokines secretion and nitrate/nitrite amount in the amniotic fluid. A total of 464 patients were examined. The content of IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ , TNF- α in the amniotic fluid were determined by ELISA, evaluation of nitrate and nitrite amount was performed by Griess reaction in Veremey et al. modification. Outcomes of labor, neonatal status and morphological structure of placentas were studied. To determine the risk factors odds ratios (OR) for delivery outcomes, perinatal pathology and damage the placenta were calculated. It was found that the exacerbation of chronic pyelonephritis during pregnancy increases the odds of perinatal pathology of the nervous system by 9.6 times ([95% CI 3.8, 17.0], $p=0.008$) and low birth weight – by 13.2 ([95% CI 4.3, 25.3]; $p=0.03$). The syndrome of "short" cervix during pregnancy increases the odds of respiratory distress syndrome by 8.0 times ([95% CI 2.2, 16.7], $p=0.019$), perinatal pathology of the nervous system by 11.4 ([95% CI 2.8, 17.3], $p=0.005$). Acute respiratory infections up to 18 weeks increase the or of respiratory distress syndrome by 27.6 ([95% CI 11.7, 46.2], $p=0.021$), fetal growth retardation by 11.0 times ([95% CI 2.0, 21.6], $p=0.006$). Preterm delivery and implementation of intrauterine infection is followed by a decrease of IL-4, IL-10 concentration and enhancement of IL-2, IFN- γ in the amniotic fluid with synergistic increase in the concentration of NO $_2$ /NO $_3$ -. Perinatal damage of the nervous system in the presence of acute pyelonephritis, acute respiratory infections in the term of up to 18 weeks, syndrome of "short" cervix, PROM is preceded by reduction of IL-4 and IL-10, decrease of NO $_2$ - / NO $_3$ - and increased activity of TNF- α in the amniotic fluid.

Беременность – сложный мультифакторный биологический процесс, для физиологического течения которого требуется слаженная работа многих функциональных систем. Продукция оксида азота (NO) является ключевым механизмом, обеспечивающим вазодилатацию в фетоплацентарном комплексе [4]. Рядом исследований показано, что нарушение синтеза NO и окислительный стресс приводит к формированию ряда таких осложнений беременности, как гестоз, задержка роста плода (ЗРП) и другим [1, 5, 7]. Другую важную характеристику физиологической беременности представляет собой баланс про- и противовоспалительных цитокинов в организме беременной женщины в целом, и в амниотической среде в частности. Именно нарушение данного равновесия представляется основным патогенетическим механизмом возникновения преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) [2].

Для изучения адекватности продукции NO во время беременности как нельзя лучше подходят околоплодные воды. Представляя собой непосредственную околоплодную среду, амниотическая жидкость содержит в себе биологические соединения не только плодового происхождения, но и вещества плацентарного комплекса. Содержание продуктов деградации NO – нитратов и нитритов растёт с увеличением срока беременности, при этом концентрация данных соединений при осложнённой беременности статистически значимо выше, чем при неосложнённой [8]. Воспалительный процесс оказывает влияние на продукцию NO, однако и оксид азота, в свою очередь, модулирует ответ макроорганизма на инфекционный процесс [6]. Предположительно, установление характера данных взаимодействий может иметь предиктивное значение для прогнозирования формирования осложнений гестации.

Целью настоящего исследования было установить факторы риска перинатальных повреждений у новорожденных в зависимости от уровня секреции в околоплодной среде цитокинов и продуктов деградации оксида азота.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование было включено 464 пациентки, которым в сроке 18 недель беременности был произведен диагностический амниоцентез по генетическим показаниям. Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона- γ , ФНО- α в амниотической жидкости определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя наборы Вектор-Бест (РФ) в соответствии с протоколами исследования фирм-разработчиков. Определение нитратов и нитритов в

околоплодных водах проводили по методу Грисса в модификации И.С. Веремей и др. [3]. Были изучены исходы родов, состояние новорожденных и морфологическое строение последов. С целью определения факторов риска были рассчитаны отношения шансов (ОШ) для исходов родов, перинатальной патологии и повреждений плаценты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В течение всей беременности фиксировались все осложнения гестационного процесса, связанные с воздействием инфекционного фактора. Также отслеживались проявления фетоплацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода. Данные о наблюдаемых состояниях представлены в таблице 1.

Следует отметить, что превалирующая частота патологических состояний, фиксируемых во время беременности, по-прежнему приходится на ФПН и ХГП либо на их сочетание, при этом общая частота этой патологии составила 78,9% [95%ДИ 73,3; 83,7], что соответствует литературным данным. Однако нет четких критериев диагноза ФПН или ХГП при их рутинном выставлении.

Частота возникновения перинатальной патологии составила 14,6% [95% ДИ 10,6; 19,7], здоровыми родилось 199 детей. В 11 случаях (2,4% [95% ДИ 1,3; 4,3] выявлено сочетание воспалительных изменений последа и перинатальной патологии у новорожденного. При этом в 6 случаях из 11 женщины во время беременности перенесли инфекционно-воспалительное заболевание и были пролечены, а у 5 не было проявлений инфекционно-воспалительной патологии во время беременности. Недоношенными родились 14 детей, что составило 14% случаев [95% ДИ 8; 22] от зарегистрированной перинатальной патологии. При этом с респираторным дистресс-синдромом родилось 6 новорожденных (6,1% случаев [95% ДИ 3,2; 12,1%]). Асфиксия новорожденных встречалась у 8 новорожденных (7,9% случаев [95% ДИ 3,9; 15,1]). Перинатальная патология нервной системы осложнила течение неонатального периода у 22 новорожденных (21,8% случаев [95% ДИ 14,8-30,9]), внутриутробные инфекции у 7 новорожденных (6,9% случаев [95% ДИ 3,2; 13,9]), при этом инфекция, специфичная для перинатального периода, выявлена у 5 новорожденных, врожденная пневмония у 2. Гипотрофия новорожденных была диагностирована у 11 новорожденных, что составило 10,9% [95% ДИ 6,0; 18,6] случаев.

Частота встречаемости во время беременности воспалительных заболеваний различной этиологии, фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода

Исследуемые состояния матери, плода и околоплодной среды	Общее количество случаев заболеваний (N=233)		
	n	%	95% ДИ
Гестационный пиелонефрит	7	3,0	1,3; 6,2
Обострение хронического пиелонефрита	12	5,2	2,9; 8,9
Острые респираторные инфекции до 18 недель беременности	19	8,2	5,2; 12,5
Синдром «короткой» шейки матки	16	6,9	4,2; 10,9
Многоводие	31	13,3	9,5; 18,3
Маловодие	48	20,6	15,9; 26,3
Задержка роста плода	14	6,0	3,5; 9,9
Фетоплацентарная недостаточность	69	29,6	24,1; 35,8
Хроническая гипоксия плода	61	26,2	20,9; 32,2
Фетоплацентарная недостаточность и хроническая гипоксия плода	54	23,2	18,2; 29,0
Преждевременный разрыв плодных оболочек	14	6,0	3,5; 9,9
Угрожающие преждевременные роды	52	22,3	17,4; 28,1

При расчете шансов было установлено, что обострение хронического пиелонефрита во время беременности увеличивает ОШ развития перинатальной патологии нервной системы в 9,6 раза ([95% ДИ 3,8; 17,0], $p=0,008$) и рождения маловесного ребенка – в 13,2 ([95% ДИ 4,3; 25,3]; $p=0,03$).

При формировании синдрома «короткой» шейки матки во время беременности увеличивается ОШ развития респираторного дистресс-синдрома в 8,0 раз ([95% ДИ 2,2; 16,7], $p=0,019$), перинатальной патологии нервной системы – в 11,4 ([95% ДИ 2,8; 17,3], $p=0,005$). ПРПО увеличивает ОШ развития перинатальной патологии нервной системы в 6,3 раза ([95% ДИ 1,3; 31,7], $p=0,038$). Также установлено, что заболевание беременной женщиной острыми респираторными инфекциями до 18 недель увеличивает ОШ развития респираторного дистресс-синдрома в 27,6 ([95% ДИ 11,7; 46,2], $p=0,021$), задержки роста плода в 11,0 раз ([95% ДИ 2,0; 21,6], $p=0,006$). Также следует отметить увеличение шансов появления осложнений беременности и/или неблагоприятных перинатальных исходов при появлении симптомов угрожающих преждевременных родов в 6,5 раз ([95% ДИ 4,1; 15,7], $p=0,049$) у никотинзависимых матерей. Для

частоты возникновения ФПН и ХГП не было получено достоверного увеличения значений ОШ, что косвенно может свидетельствовать о гипердиагностике данных состояний вследствие размытости диагностических критериев и переоценке данных ультразвукового сканирования.

При изучении 464 последов изолированные морфологические признаки воспалительной реакции выявлены в 83 случаях (17,9% [95% ДИ 14,7; 21,6]), сочетание нескольких признаков – в 28 (33,7% [95% ДИ 24,5; 44,5]), патологии не было выявлено в 381 случае (82,1% [95% ДИ 78,4; 85,3]). Мембранит, как единственная реакция плаценты воспалительного характера, встречается в 24 случаях (28,9% [95% ДИ 20,2; 39,5]), хорионит – в 14 случаях (16,9% [95% ДИ 10,2; 26,5]), децидуит – в 17 случаях (20,5% [95% ДИ 13,1; 30,5]). При выявлении нескольких морфологических признаков воспаления в последе было установлено, что преобладающим сочетанием был мембранит и хорионит, которые встречались в 22 случаях (26,5% [95% ДИ 18,2; 36,9]).

Для расчета шансов формирования воспалительных изменений в последе в зависимости от патологических состояний, возникших во время беременности, было выделено три группы пациентов. Первую группу составили 56 беременных

женщин (12,1% случаев [95% ДИ 9,4; 15,4]), у которых по данным морфологического исследования был один признак инфицирования, во вторую группу вошли 29 беременных женщин (6,3% случаев [95% ДИ 4,4; 8,9]) с двумя и более сочетанными морфологическими признаками инфицирования последа, а третья группа состояла из 379 пациенток (81,7% случаев [95% ДИ 77,9; 85,0]), не имеющих воспалительных изменений в последе.

Установлено, что при многоводии увеличиваются в 4,2 раза [95% ДИ 3,3; 12,8] $p=0,004$ шансы повреждения последа в виде сочетания децидуита и хорионита. При маловодии увеличивается в 8,9 раза ([95% ДИ 2,3; 14,9], $p=0,011$) ОШ развития сочетанного повреждения последа в виде децидуита, хорионита и мембранита. При наличии у женщины во время беременности симптомов прерывания беременности и синдрома «короткой» шейки матки увеличиваются ОШ развития децидуита в 8,4 раза ([95% ДИ 2,3; 23,7], $p=0,038$). Наличие явлений цервицита во время беременности увеличивает ОШ развития хорионита в 13,5 раз ([95% ДИ 3,2; 15,3], $p=0,031$).

При ЗРП возрастают шансы развития в последе сочетанного поражения воспалительного характера в виде хорионита и мембранита – ОШ=9,1 [95% ДИ 2,8; 15,8], $p=0,003$.

Наличие повреждений последа воспалительного характера в виде мембранита сочетается с увеличением ОШ нарушения адаптации по церебральному типу в неонатальном периоде и составляет 5,3 ([95% ДИ 3,1; 10,8], $p=0,004$), врожденных пороков сердца – 17,7 ([95% ДИ 1,1; 29,3], $p=0,049$), инфекций, специфичных для перинатального периода – 11,8 ([95% ДИ 3,9; 37,9], $p=0,009$). При наличии децидуита в последе наблюдается увеличение шансов рождения недоношенного ребенка в 10,5 ([95% ДИ 4,0; 15,7], $p=0,006$), маловесного – в 10,5 ([95% ДИ 3,1; 14,3], $p=0,04$). ОШ формирования врожденной пневмонии при наличии хорионита составляют 19,2 ([95% ДИ 5,2; 21,8], $p=0,043$); инфекций, специфичных для перинатального периода – 12,8 ([95% ДИ 2,0; 14,9], $p=0,007$); врожденных пороков сердца – 19,2 ([95% ДИ 1,2; 31,4], $p=0,048$).

Исходя из установленных факторов риска развития перинатальной патологии, было проанализировано состояние противовоспалительного и провоспалительного звена цитокинов, секретируемых в околоплодной среде, и продуктов деградации оксида азота в амниотической жидкости. С учётом особенностей течения настоящей беременности, а также в зависимости от наличия перинатальной патологии у ново-

рожденных были выделены следующие группы пациенток. В I группу вошли 12 беременных с обострением хронического пиелонефрита, во II группу вошло 19 женщин с перенесенной острой респираторной инфекцией в сроке до 18 недель беременности, в III группу вошли 16 пациенток с синдромом «короткой» шейки матки, в IV группу вошло 14 беременных женщин, родивших преждевременно, в V группу вошли 8 пациенток, родивших детей с асфиксией; VI группу составили 22 беременные женщины, родившие детей, неонатальный период у которых осложнился патологией нервной системы; в VII группу вошло 9 женщин с проявлением внутриутробной инфекции у новорожденных. Контрольную группу составили 54 пациентки, новорожденные у которых не имели перинатальной патологии.

Данные о концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона- γ , ФНО- α и NO²/NO³ представлены в таблице 2.

Анализ полученных данных позволяет судить о том, что околоплодная среда реагирует на перенесенную беременной женщиной ОРИ увеличением концентрации интерферона- γ в сравнении с контрольной группой и составляет 106,3 нмоль/л [95% ДИ 64,2; 137,1] и 56,8 нмоль/л [95% ДИ 11,8; 72,8] соответственно ($p < 0,05$). При этом следует отметить содружественное снижение концентрации нитратов/нитритов в сравнении с контрольной группой – 27,6 мкмоль/л [95% ДИ 22,4; 33,1] и 52,1 мкмоль/л [95% ДИ 48,1; 58,7] соответственно ($p < 0,05$).

Наличие синдрома «короткой» шейки матки проявляется увеличением концентрации ФНО- α , в сравнении с контрольной группой, что составляет соответственно 38,9 нмоль/л [95% ДИ 26,7; 97,3] и 9,7 нмоль/л [95% ДИ 1,2; 24,9] ($p < 0,05$).

При анализе цитокиновых реакций в околоплодной среде в 18 недель у беременных женщин с наличием установленных факторов риска и преждевременными родами наблюдается активация провоспалительного звена за счет увеличения медианных значений концентрации ИЛ-2 в 978 раз, и снижение активности противовоспалительного звена за счет снижения медианных концентраций ИЛ-4 в 3,2, ИЛ-10 в 4,1 раза ($p < 0,05$). Такую интенсивную реакцию со стороны ИЛ-2 может объяснить тот факт, что в эту группу вошло 6 новорожденных в сроки 24–26 недель, 2 с врожденной пневмонией и 4 с респираторным дистресс-синдромом. В группе беременных женщин, родивших детей с перинатальным повреждением нервной системы, в околоплодной среде в 18 недель наблюдалось снижение активности противовоспалительного

звена за счет снижения медианных концентраций ИЛ-4 в 2,4 раза, ИЛ-10 в 3,0 раза, при сочетанном увеличении провоспалительной активности за счет увеличения медианных концентраций ФНО- α в 4,8 раза ($p < 0,05$). Аналогичная картина сложилась и при реализации внутриутробной инфекции, однако увеличение активности провоспалительной составляющей происходило за счет роста медианных значений концентрации интерферона- γ в 1,3 раза ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что концентрация NO^2/NO^3

в околоплодной среде в 18 недель беременности у женщин, родивших преждевременно, и у женщин, новорожденные у которых родились с внутриутробным инфицированием, выше, чем в контрольной группе, и составляет 89,2 мкМ [95% ДИ 60,1; 96,2] и 86,8 мкМ [95% ДИ 76,2; 100,6] против 52,1 мкМ [95% ДИ 48,1; 58,7] соответственно ($p < 0,05$). Данный факт может быть объяснен тем, что увеличение продукции оксида азота в условиях воспаления идет еще и при активации индуцибельной NO-синтазы.

Таблица 2

Содержание цитокинов и продуктов деградации оксида азота в околоплодной среде в 18 недель беременности (Ме (25%; 75%))

Исследуемые группы	Показатели						
	ИЛ-1 β , нмоль/л	ИЛ-2, нмоль/л	ИЛ-4, нмоль/л	ИЛ-10, нмоль/л	Интерферон- γ , нмоль/л	ФНО- α , нмоль/л	NO^2/NO^3 , мкмоль/л
I группа (n=12)	0,61 (0,21; 1,29)	2,31 (0,00; 11,8)	118,7 (72,1; 180,2)	252,3 (116,2; 301,8)	59,7 (9,2; 84,1)	17,8 (5,6; 41,4)	36,7* (31,0; 44,3)
II группа (n=19)	0,36 (0,02; 1,12)	0,16 (0,00; 6,52)	123,4 (68,2; 168,7)	199,8 (171,4; 296,2)	106,3* (64,2; 137,1)	11,3 (2,9; 60,2)	27,6* (22,4; 33,1)
III группа (n=16)	0,27 (0,00; 0,98)	0,11 (0,00; 3,98)	112,3 (87,6; 170,1)	243,1 (200,3; 284,5)	49,1 (24,5; 66,3)	38,9* (26,7; 97,3)	44,2 (38,6; 54,2)
IV группа (n=14)	0,51 (0,27; 1,13)	78,24* (29,31; 128,35)	44,7* (19,2; 106,4)	68,1* (43,4; 138,1)	68,3 (26,4; 90,5)	27,8 (13,2; 47,8)	89,2* (60,1; 96,2)
V группа (n=8)	0,32 (0,00; 0,46)	0,08 (0,00; 3,11)	164,1 (102,6; 179,2)	248,9 (207,3; 291,5)	38,2 (8,1; 63,7)	18,3 (4,9; 36,2)	56,1 (50,1; 60,9)
VI группа (n=22)	0,41 (0,00; 0,86)	0,12 (0,00; 0,37)	60,8* (24,5; 110,7)	92,1* (57,3; 178,6)	63,7 (21,2; 85,5)	46,2* (28,1; 75,6)	26,4* (21,3; 34,7)
VII группа (n=9)	0,67 (0,00; 1,79)	30,76 (0,00; 41,86)	61,8* (53,8; 108,1)	42,2* (29,8; 58,3)	71,4* (62,0; 83,2)	39,3 (11,9; 43,3)	86,8* (76,2; 100,6)
Контрольная группа (n=54)	0,38 (0,00; 0,52)	0,08 (0,00; 4,28)	142,3 (113,7; 158,4)	276,6 (232,1; 300,2)	56,8 (11,8; 72,8)	9,7 (1,2; 24,9)	52,1 (48,1; 58,7)

Примечания: * - статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$.

При анализе околоплодных вод у беременных женщин, перенесших ОРИ до 18 недель беременности, и в группе женщин с наличием хронического пиелонефрита установлено, что концентрации NO^2/NO^3 в обоих случаях ниже, чем в контрольной группе, и составили 36,7 мкМ [95% ДИ 31,0; 44,3] и 27,6 мкМ [95% ДИ 22,4; 33,1] против 52,1 мкМ [95% ДИ 48,1; 58,7] соответственно ($p < 0,05$).

Также следует отметить низкую в сравнении с контрольной группой концентрацию NO^2/NO^3 (26,4 мкМ [95% ДИ 21,3; 34,7] и 52,1 мкМ [95% ДИ 48,1; 58,7]), соответственно, $p < 0,05$) в околоплодных водах у беременных женщин, не-

онатальный период новорожденных которых осложнился патологией нервной системы.

ВЫВОДЫ

1. Фактором риска перинатальной патологии нервной системы и ЗРП является обострение хронического пиелонефрита, ОРИ в первые 18 недель беременности, синдром «короткой» шейки матки, ПРПО.

2. Факторами риска для развития респираторного дистресс-синдрома плода являются синдром «короткой» шейки матки и ОРИ, перенесенная женщиной в первые 18 недель беременности.

3. Реализация такого осложнения гестационного процесса, как преждевременные роды, и

реализация ВУИ сопровождаются снижением противовоспалительной активности в околоплодной среде за счет ИЛ-4, ИЛ-10 и усилением активности противовоспалительной составляющей за счёт ИЛ-2, интерферона- γ при синергичном увеличении концентрации NO₂/NO₃.

4. Реализации перинатального повреждения нервной системы при наличии таких факторов

риска, как обострение хронического пиелонефрита, ОРИ в сроке до 18 недель, синдрома «короткой» шейки матки, ПРПО, предшествует снижению противовоспалительной активности амниотической жидкости (ИЛ-4, ИЛ-10), уменьшение концентрации NO₂/NO₃- и увеличение провоспалительной активности за счет ФНО- α .

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ковалёв, Е.В. Оценка показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы крови и состояния эндотелия у пациентов при формировании задержки роста плода / Е.В. Ковалёв, Ю.В. Занько, Н.Н. Яроцкая // Вестник Витебск. гос. мед. ун-та. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 74-80.

2. Патогенетическая значимость нарушений метаболического и цитокинового гомеостаза околоплодных вод в развитии несостоятельности околоплодных оболочек / Л.И. Дятлова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 16-22.

3. Фотометрический метод определения нитратов и нитритов в биологических жидкостях № 91-0008: утв. М-вом Здравоохранения Респ. Беларусь 19.03.2001 / А.П. Солодков [и др.]; разработчик Витебский гос. мед. ун-т. – Витебск: ВГМУ, 2001. – 7 с.

4. Krause, B.J. Role of nitric oxide in placental vascular development and function / B.J. Krause,

M.A. Hanson, P. Casanello // Placenta. – 2011. – Vol. 32, N 11. – P. 797-805.

5. Maternal and fetal nitric oxide synthesis is decreased in pregnancies with small for gestational age infants / T. Hata [et. al.] // Hum. Reprod. – 1998. – Vol. 13, N 4. – P. 1070-1073.

6. Nitric Oxide Sustains IL-1 β Expression in Human Dendritic Cells Enhancing Their Capacity to Induce IL-17-Producing T-Cells [Electronic resource] / C. Obregon [et.al.] // PLoS One. – 2015. – Mode of access : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0120134>. – Date of access : 15.04.2015.

7. The nitric oxide pathway and possible therapeutic options in pre-eclampsia / T. Johal [et. al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2014. – Vol. 78, N 2. – P. 244-257.

8. Von Mandach U. Maternal and fetal nitric oxide production in normal and abnormal pregnancy / U. von Mandach, D. Lauth, R. Huch // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2003. – Vol. 13, N 1. – P. 22-27.

REFERENCES

1. Kovalev EV, Zanko YuV, Yarotskaya NN. [Evaluation indicators of lipid peroxidation, antioxidant system of the blood and endothelial patients in the formation of fetal growth retardation]. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2014;13(5):74-80. Russian.

2. Dyatlova LI, Mikhaylov AV, Chesnokova NP, Ponukalina EV, Glukhova TN. [The pathogenic significance of metabolic disturbances and cytokine homeostasis of amniotic fluid in the development of insolvency of membranes]. Tsitokiny i vospalenie. 2014;13(1):16-22. Russian.

3. Solodkov AP. [Photometric method for the determination of nitrate and nitrite in biological fluids N 91-0008: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus 19.03.2001]. Vitebsk: VSMU 2001;7. Russian.

4. Krause BJ, Hanson MA, Casanello P. Role of nitric oxide in placental vascular development and function. Placenta. 2011;32(11):797-805.

5. Hata T, Hashimoto M, Manabe A, Aoki S, Iida K, Masumura S [et.al.]. Maternal and fetal nitric oxide synthesis is decreased in pregnancies with small for gestational age infants. Hum Reprod. 1998;13(4):1070-3.

6. Obregon C, Graf L, Chung KF, Cesson V, Nicod LP. Nitric Oxide Sustains IL-1 β Expression in Human Dendritic Cells Enhancing Their Capacity to Induce IL-17-Producing T-Cells. PLoS One. 2015;10(4):e0120134. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0120134>.

7. Johal T, Lees CC, Everett TR, Wilkinson IB. The nitric oxide pathway and possible therapeutic options in pre-eclampsia. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(2):244-57.

8. Von Mandach U, Lauth D, Huch R. Maternal and fetal nitric oxide production in normal and abnormal pregnancy. JMatern Fetal Neonatal Med. 2003;13(1):22-27.

Стаття надійшла до редакції
06.10.2016



**L. Yur'yeva,
T. Shusterman,
S. Leonov *,
Ya. Varshavskij ****

CATAMNESIS OF ORGANIC HALLUCINOSIS CASE AT PITUITARY MACROADENOMA

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

Department of Psychiatry of Postgraduated Faculty

e-mail: kafpsydnepri@i.ua

*Department of Psychiatry, General and Medical Psychology **

e-mail: psychiatry@dma.dp.ua

Dzerzhinsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

*CI «Dnipropetrovsk clinical psychiatric hospital» DRC» ***

Bekhterev str., Dnipro, 49115, Ukraine

e-mail: dkpl@i.ua

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

кафедра психиатрии ФПО

(зав. – д. мед. н., проф. Л.Н. Юрьева)

*кафедра психиатрии, общей и медицинской психологии **

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

ул. Дзержинского, 9, Днепр, 49044, Украина

*КУ «Днепропетровская клиническая психиатрическая больница» ДОС» ***

(гл. врач – к. мед. н. Ю.Н. Завалко)

ул. Бехтерева, 1, Днепр, 49115, Украина

Key words: *catamnesis, organic hallucinosis, pituitary, macroadenoma*

Ключевые слова: *катамнез, органический галлюциноз, гипофиз, макроаденома*

Abstract. *Catamnesis of organic hallucinosis case at pituitary macroadenoma. Yur'yeva L.N., Shusterman T.Y., Leonov S.F., Varshavskij Ya.S. The article describes a one-year follow-up study of the clinical case of organic hallucinosis that we have described in the previous article in the patient with pituitary macroadenoma. At primary admission to the hospital (one year earlier) the likelihood of permanent or recurrent nature of hallucinosis and absolutely poor prognosis for recovery and life without removal of the tumor was pointed out to the patient and his family. However, the patient and his relatives flatly refused to undergo neurosurgical intervention. The article describes the dynamics of psychopathological and somatic statuses of the patient during his readmission to a psychiatric hospital. The exciting cause of death on the 25th day of hospital stay was phenomenon of cerebral edema. By results of post-mortem studies the underlying cause of death was small cell chromophobe pituitary adenoma. There was a complete accuracy between clinical and post-mortem diagnosis. Absolutely unfavorable prognosis made before has been confirmed. The conclusion about the need of psychoeducational interventions with this contingent of patients and their relatives for prevention of an adverse disease outcome is made.*

Реферат. *Катамнез случая органического галлюциноза при макроаденоме гипофиза. Юрьева Л.Н., Шустерман Т.И., Леонов С.Ф., Варшавский Я.С. В статье приведено годичное катамнестическое исследование описанного нами в предыдущей статье клинического случая органического галлюциноза у пациента с макроаденомой гипофиза. При первичном поступлении в стационар (годом ранее) пациенту и его семье было указано на вероятность постоянного или рецидивирующего характера галлюцинирования и абсолютно неблагоприятный прогноз для выздоровления и жизни без удаления опухоли. Однако пациент и его родственники категорически отказались от проведения нейрохирургического вмешательства. В статье описана динамика психопатологического и соматического статусов пациента при его повторной госпитализации в психиатрический стационар. Непосредственной причиной смерти пациента на 25-е сутки пребывания в стационаре послужили явления отека головного мозга. Основной причиной смерти по результатам патологоанатомического исследования явилась мелкоклеточная хромофобная аденома гипофиза. Имелось полное совпадение клинического и патологоанатомического диагнозов. Сделанный ранее абсолютно неблагоприятный прогноз подтвердился. Делается вывод о необходимости проведения психообразовательных мероприятий с данным контингентом пациентов и их родственниками для предотвращения неблагоприятного исхода заболевания.*

Organic hallucinosis is characterized by stable or constant hallucinations in the waking state that may be due to influence of a specific organic factor, such

as brain tumor [2]. Pituitary adenomas occupy the third place among intracranial neoplasms, ranging from 7,3% to 18% of all verified brain tumors [1, 6].

Macroadenomas make up 9,8% of all pituitary tumors [5]. As the first stage of treatment of macroadenomas of pituitary gland, in most cases, surgical intervention is used [3,6].

In the previous article the clinical case of organic hallucinosis was described, the onset of which has been determined to be linked with pituitary macroadenoma. Due to patient's refusal from neurosurgical intervention for neoplasm removal it was not possible to reliably determine disappearance of complex hallucinations, the presence of atherosclerotic changes in cerebral vessels, concomitant essential hypertension (EH) increased the likelihood of permanent or recurrent nature of hallucinosis and made prognosis for the recovery and life as unfavourable [4].

The aim of this article was the description of follow-up aspects of the clinical case of organic hallucinosis in patient with pituitary macroadenoma to confirm the correctness of made unfavourable prognosis in the absence of neurosurgical intervention.

Patient, K.Yu.A., 62 years old, pensioner, resident of Dnipropetrovsk. He had in-patient treatment in CI «Dnipropetrovsk clinical psychiatric hospital of Dnipropetrovsk regional council» from 28.07.2015 till 28.08.2015. He died 28.08.2015, at 5:55 p.m.

Catamnesis: for the first time the patient was hospitalized to CI «Dnipropetrovsk clinical psychiatric hospital of Dnipropetrovsk regional council» from 26.02.2014 till 11.04.2014 with diagnosis: organic hallucinosis (according to International Classification of Diseases, 10th revision, the code F06.0). Secondary diagnosis: pituitary macroadenoma with disseminated organic microsymptomatology. Cerebral atherosclerosis, second degree of discirculatory encephalopathy (DE), second degree of EH. Complex hallucinations (visual, auditory, olfactory, tactile) with zoological theme (rats) dominated in the clinical picture. He was discharged with improvement, intake of supporting psychotropic medication and carrying out of routine neurosurgery for removing of brain neoplasm were recommended. The patient and his relatives flatly refused from surgery, likelihood of permanent or recurrent nature of hallucinosis and absolutely unfavourable prognosis for recovery and life without removal of the tumour were explained to him and his.

After discharge from the hospital, despite receiving the recommended treatment of antipsychotic drugs, the patient continued «to see the rats» periodically, refused from neurosurgical intervention as before.

The mental state has deteriorated sharply a week before re-hospitalization to a psychiatric hospital

when he became restless, angry, jumped from the apartment at night with a stick, trying to «protect» family from «the rats». The patient intended to burn the bed «the rats lived in». In the kitchen, he closed the window and turned on the gas, trying to «poison the rats». He began to declare that his mother was «alive», though she had died in the year 2005, that «cars were driving for him in order to kill». On the insistence of his wife he has been examined by a local psychiatrist and directed at in-patient psychiatric treatment.

On admission: complaints of headache, poor sleep, anxiety. Contact was formal; he answered questions reluctantly, with irritation. The mood was low, the patient was emotionally labile. He said that he «saw huge rats», «they were black and white», «they gnawed through holes in the walls and climbed into the apartment». He was completely sure in the reality of his experiences. The patient was oriented to person, place and time correctly. He agreed to examination and treatment.

Somatically: skin was of normal colour, clean. Vesicular breathing in the lungs, no rales. Heart sounds were muffled, rhythmic, blood pressure (BP) – 130/80 mm Hg, heart rate (HR) – 70 beats per minute. The abdomen was soft, painless on palpation. Bowel and bladder habits were normal.

Neurologically: no meningeal signs. Pupils were D=S, photoreactions – sluggish. Tendon reflexes were equally reduced, no pathological ones. Grogginess in Romberg's position. He performed finger-to-nose test with miss.

In the department: the patient was enrolled in an acute psychiatric department #31. At the beginning he spoke about his experience reluctantly. Hereafter he said that «saw» a huge amount of «rats» at home that «climbed» into his apartment through the windows, «gnawed holes in the walls». He tried to defend himself against them with a stick and pipe, put mesh on the windows. He saw as «the rats sit and look at people». The patient did not deny that he intended to burn the sofa, because there were «lots of rats». The patient periodically «saw a white woman», «she was my mother». He said that someone wanted to «kill» him and even «killed» his dog. He noticed that «hooligans» were sitting on the benches under his windows and filming by the «video camera». On the third day of stay the patient became drowsy, flaccid, spent time in bed. On the fourth day the condition deteriorated rapidly, speech became slurred; state of mind was in the form of light clouding of consciousness. He carried out simple instructions with the help of medical staff. The skin was of pale colour; fluctuations in BP were marked from 120/100 to 180/120 mm Hg, HR – 100

beats per minute. The patient was examined by a doctor of the intensive care unit, according to severity of the condition he was transferred to resuscitation unit.

The patient's general condition was severe, speech contact – formal. He was trying to answer simple questions, disoriented to place. Hallucinatory symptoms persisted. He carried out elementary instructions after repeating, selectively. Enteral nutrition was via nasogastric tube. Insight of disease was absent. The skin was of pale colour. There was harsh breathing in the lungs, weakened in the mid-lower divisions, rales were not noted. BP was 150/90 - 160/100 mm Hg.

On the 10th day of in hospital stay at 1:05 p.m. the patient's condition deteriorated sharply, mottling of the skin was marked, tachypnoea to 24 per minute, hemodynamics dropped to 90/60 mm Hg, followed by cessation of breathing and circulation. There was loss of consciousness. Resuscitation was conducted: closed-chest cardiac massage, intubation, artificial pulmonary ventilation, intravenous adrenaline and defibrillation. On the 11th minute, cardiac activity recovered spontaneously. Over the next 2 days artificial pulmonary ventilation continued, consciousness flickered from soporous to recovery. Phenomena of exsiccosis with intestinal paresis were observed in the patient.

Over the next two weeks, against a background of ongoing intensive therapy, the patient's condition improved slightly, night sleeping was physiological, he remained conscious, but was inhibited. The contact was available; he answered the questions more often in one word. Psychotic symptoms continued to be actual. The patient oriented to person correctly, roughly – to place and time. He performed instructions. Turns in bed and enteral nutrition were with the help of medical personnel, although he became more active in bed.

On the 25th day of hospital stay the patient was transferred to psychosomatic department #5 for further treatment. He remained conscious, but was not readily available to contact, passive, negativistic. Inhibition was marked; he was in sharp asthenic state. He said periodically that «saw the rats». He was fully serviced by medical personnel. On the 32nd day of hospital stay the patient's condition deteriorated dramatically at 11:30 a.m.: consciousness – stupor, no speech contact, the patient did not carry out the instructions, hyperthermia to 39,0°C, asymmetry of nasolabial folds, the reflexes of oral automatism and increase in the overall muscle tone were present. Despite intensive care, condition deteriorated progressively, at 5:50 p.m. a state of mind – coma, the pupils were wide and did

not react to light, muscle atony was present, facial features were sharpened, breathing was rare and pathological, BP – 60/20 mm Hg, there were involuntary defecation and urination. Resuscitation was being conducted. At 5:55 p.m. cardiac and respiratory arrest occurred, biological death has been pronounced.

Analyzes: complete blood count (CBC) from 28.07.15 – normal. CBC (05.08.15, 06.08.15, 07.08.15, 08.08.15, 09.08.15, 10.08.15) – leukocytosis, erythrocyte sedimentation rate (ESR) – 35 mm/hour. CBC (25.08.15): ESR – 26 mm/hour. Clinical urinalysis (28.07.15, 07.08.15, 17.08.15) – normal. Feces analysis on helminth eggs and threadworm (03.08.15) – negative. Pharyngeal swab on diphtheria (28.07.15) – negative. Blood glucose test (31.07.15-19.08.15, 21.08.15) – normal. Wasserman reaction (03.08.15) – negative. Antigen p24 and/or antibodies to human immunodeficiency virus (04.08.15) have not been identified. Enzyme immunoassay for markers of viral hepatitis (07.08.15) – negative. Biochemical blood assay (liver panel) from 29.07.15: aspartate transaminase – 0,54; from 31.07.15 – 0,7; from 05.08.15 – 0,6. Total bilirubin (29.07.15, 03.08.15) – normal. Renal panel (29.07.15, 31.07.15, 05.08.15, 10.08.15, 20.08.15) – normal. Biochemical blood assay on electrolytes (31.07.15-17.08.15) – normal. Blood coagulation and anticoagulation system test (31.07.15, 07.08.15, 12.08.15, 14.08.15) – normal.

Plain chest radiograph (31.07.15, 10.08.15, 28.08.15) – lung fields with out pathological shadowing.

Abdominal radiograph (06.08.15) – no signs of obstruction. The colon is overstretched by gases. 10.08.15 – no pathological changes.

Electrocardiogram (06.08.15) – sinus tachycardia, left anterior hemiblock, left ventricular hypertrophy with left ventricular systolic overload.

Electroencephalogram (03.08.15): not rough changes with predominance of low amplitude slow wave potentials in frontotemporal leads without clear lateralization. Involvement of cortical structures in pathological process.

Echoencephalogram (EchoEG from 03.08.15): no midline brain shifts. Third ventricle of cerebrum is up to 7 mm. Signs of superficial liquor discirculation in frontotemporal area of mild degree.

EchoEG (07.08.15): no midline brain shifts. Ventricular system of the brain is enlarged. Third ventricle of cerebrum is up to 8,6 mm. Signs of moderate liquor hypertension.

Therapist is consultation (31.07.15): ischemic heart disease (IHD). Diffuse atherosclerosis, first degree heart failure (HF). First degree EH.

Follow up from 03.08.15: IHD. Diffuse cardio-sclerosis, second degree HF, function class 2. Second degree EH, stage 2, risk 3 (high), hypertensive heart. Hypotonic colon dyskinesia.

Follow up from 07.08.15: chronic obstructive pulmonary disease in the exacerbation phase, first degree respiratory failure. Bilateral hypostatic pneumonia.

Neurologist's consultation (31.07.15, 03.08.15): cerebral atherosclerosis, second degree DE on the background of EH, dismetabolia, pituitary adenoma. Follow up from 28.08.15 – cerebral edema on the background of chronic circulatory brain insufficiency and pituitary adenoma.

Ophthalmologist's consultation (04.08.15): arteriosclerotic retinopathy of both eyes.

Surgeon's consultation (05.08.15): functional intestinal disorder.

Treatment: haloperidol 5 mg once a day, seduxen 10 mg once a day, quetiron 200 mg bis in day, cyclodol 2 mg once a day, antibiotic therapy, vitamin therapy, systemic medication, symptomatic treatment, basic life support.

Diagnoses:

1. Predominant psychiatric: organic hallucinosis F06.6

2. Somatic: brain neoplasm (adenoma).

3. Secondary diagnosis: IHD, diffuse cardio-sclerosis. Left anterior hemiblock. Second degree EH, stage 2, risk 3 (high), second degree HF, function class 2.

4. Complications: hypostatic pneumonia. Cerebral edema on the background of chronic circulatory brain insufficiency. Acute cardiovascular insufficiency.

According to the extract from the protocol of post-mortem examination #228 (29.08.15) **paragnosis:**

1. Predominant: small cell chromophobe pituitary adenoma;

2. Complications: congestion, parenchymatous degeneration of internal organs. Hypostatic pneumonia. Pulmonary edema. Cerebral edema with foramen magnum cerebellar tonsillar herniation;

3. Secondary: IHD, diffuse cardio-sclerosis due to coronary artery atherosclerosis (40%). EH (left ventricular wall thickness 2,1 cm, heart mass 410 grams).

The cause of death: a) cerebral edema, b) pituitary adenoma.

CONCLUSION

Based on the clinical data and results of post-mortem examination small cell chromophobe pituitary adenoma should be considered as underlying disease of the deceased. The course of the disease proceeded with compression of brain structures, the exciting cause of death was phenomenon of cerebral edema. The clinical picture was marked by an increase of true hallucinations with zoological theme, onset of other visual perceptual deceptions, joining secondary delusional inclusions on the background of progressive cerebral symptoms. There was complete accuracy between clinical and post-mortem diagnoses. Thus, our previous absolutely unfavourable prognosis for recovery and life of the patient without removal of pituitary tumor, indicating the likelihood of permanent or recurrent nature of the hallucinosis, has been confirmed. It is necessary to conduct psychoeducational interventions with this contingent of patients and their relatives for prevention of an adverse disease outcome.

REFERENCES

1. Astafeva LI, Kadashev BA, Kalinin PL, et al. [The choice of tactics of treatment of giant prolactin-secreting pituitary adenomas]. *Voprosy neirohirurgii im. akademika N.N. Burdenko*. 2009;1:21-23. Russian.

2. Kalinin VV. [Organic mental disorders in ICD-10: imperfection of diagnostic criteria or pseudodiagnostic category]. *Soc. i klinich. psihiatrija*. 2014;3:42-44. Russian.

3. Macko DYe, Oljushin VYe, Fadeeva TN i dr. [Some features of the surgical treatment of giant invasive

pituitary adenomas]. *Nevrologicheskij vestnik*. 2007;2:23-27. Russian.

4. Spirina ID, Leonov SF, Shusterman TY, et al. [Organic hallucinosis at pituitary macroadenoma (case report)]. *Medicni perspektivi*. 2016;21(1):140-4. Russian.

5. Lake MG, Cruz SV, Krook LS. Pituitary adenomas: an overview. *Am. Fam. Physician*. 2013;88(5):319-27.

6. Matsuyama J, Kawase T, Yoshida K, et al. Management of large and giant pituitary adenomas with suprasellar extensions. *Asian J. Neurosurg*. 2010;5(1):48-53.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Выбор тактики лечения гигантских пролактин-секретирующих аденом гипофиза / Л.И. Астафьева, Б.А. Кадашев, П.Л. Калинин [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. – 2009. - № 1. - С. 21-23.

2. Калинин В.В. Органические психические расстройства в МКБ-10: несовершенство критериев диагностики или псевдодиагностические категории / В.В. Калинин // Соц. и клинич. психиатрия. – 2014. - № 3. – с. 42-44.

3. Некоторые особенности хирургического лечения гигантских инвазивных аденом гипофиза / Д.Е. Мацко, В.Е. Олюшин, Т.Н. Фадеева [и др.] // Неврол. вестник. – 2007. - №2. – С. 23-27.

4. Органический галлюциноз при макроаденоме гипофиза (клинический случай) / И.Д. Спирина, С.Ф. Леонов, Т.И. Шустерман [и др.] // Медичні перспективи. – 2016. – Т. XXI, №1. – С. 140 – 144.

5. Lake M.G. Pituitary adenomas: an overview / M.G. Lake, S.V. Cruz, L.S. Krook // Am. Fam. Physician. – 2013. – Vol. 88, N 5. – P. 319-327.

6. Management of large and giant pituitary adenomas with suprasellar extensions / J. Matsuyama, T. Kawase, K. Yoshida [et al.] // Asian J. Neurosurg. – 2010. – Vol. 5, N 1. – P. 48-53.

Стаття надійшла до редакції
15.09.2016



УДК 617.764.6-002-085-053.31

В.Н. Сакович*,
В.Н. Сердюк*,**,
Н.Г. Клопоцкая,*
И.Н. Тарнопольская**

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДРЕНИРОВАНИЯ СЛЕЗНОГО МЕШКА ПРИ ДАКРИОЦИСТОЦЕЛЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»*

кафедра неврологии и офтальмологии

(зав. – д. мед. н. А.В. Погорелов)

ул. Дзержинского, 9, Днепр, 49044, Украина

КУ «Днепропетровская областная клиническая офтальмологическая больница ДОС»**

Днепр, 49000, Украина

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

Department of Neurology and Ophthalmology

Dzerzhinsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

SE «Dnipropetrovsk Regional Clinical Ophthalmologic Hospital»**

Dnipro, 49000, Ukraine

e-mail: kzdokol@ukr.net

Ключевые слова: новорожденные, дакриоцистоцеле, флегмона слезного мешка

Key words: newborns, dacryocystocele, lachrymal sac phlegmon

Реферат. Ефективність дренування слізного міхура при дакриоцистоцеле у новонароджених. Сакович В.М., Сердюк В.М., Клопоцька Н.Г., Тарнопольська І.М. У статті наводяться результати лікування 14 новонароджених з одностороннім дакриоцистоцеле. Середній вік дітей – 7,2±0,5 дня. У 9 (64,3%) дакриоцистоцеле ускладнилося флегмоною слізного міхура, у 5 (35,7%) перебіг був без ускладнень. Всім дітям проводили дренування слізного міхура крізь нижній слізний каналець, інстиляції антибіотиків, а у випадку флегмони – системну антибактеріальну терапію. Промивання проводили розчином антибіотика офлоксацин до евакуації прозорої рідини. За необхідності дренування повторювали через 10 днів. У всіх пацієнтів дренування міхура виявилось вдалим. Зондування носослізного каналу через 2-3 тижні після дренування потребували 4 дітей (28,6%), в тому числі 3 дітей з флегмоною слізного міхура. У 71,4% регрес дакриоцистоцеле відбувався самостійно. Ускладнень та сторонніх ефектів від лікування не спостерігалось. Позитивний ефект дренування, на думку авторів, пояснюється тим, що розширення слізних каналців перед дренуванням дозволяє усунути стеноз клапана Розенмюллера, а евакуація рідини, слизу та гною, які є поживним середовищем для мікроорганізмів, зі слізного міхура сприяє стиханню запального процесу. Автори також рекомендують звернути увагу на пренатальну діагностику дакриоцистоцеле при ультразвуковому дослідженні в 3-му триместрі вагітності.

Abstract. Efficiency of lachrymal sac drainage in newborns with dacryocystocele. Sakovich V.N., Serdyuk V.N., Klopotskaya N.G., Tarnopol'skaya I.N. The article represents results of treatment of 14 newborns with unilateral dacryocystocele. Patients age was 7.2 ± 0.5 days. In 9 newborns (64.3%) dacryocystocele was complicated with lachrymal sac phlegmon; in 5 children (35.7%) any complications were absent. Drainage of lachrymal sac through the lower lachrymal canaliculus, instillation of antibiotics, systemic antibiotic therapy in case of phlegmon were performed in all the children. Lachrymal sac washing was performed with a solution of the antibiotic ofloxacin till clear fluid evacuation. If necessary the drainage was repeated in 10 days. The drainage of lachrymal sac was successful in all the patients. 2-3 weeks after the drainage probing of nasolachrymal duct was performed in 4 children (28.6%) including those 3 with lachrymal sac phlegmon. In 71.4% regression of dacryocystocele occurred itself. Any complications and side effects were not observed. Positive effect of the drainage, according to the authors, can be explained so that dilatation of lachrymal canaliculus before the procedure allows to eliminate Rosenmüller valve stenosis and evacuation of fluid, mucus and pus, being breeding ground for microorganisms from lachrymal sac, promotes inflammation subsiding. Authors also recommend to pay attention on prenatal diagnosis of dacryocystocele, using ultrasound investigation in the 3rd trimester of pregnancy.

Дакриоцистоцеле (ДЦЦ) – редкий вид обструкции слезного канала, формирующийся в пренатальном периоде, частота которого составляет 0,1%. Представляет собой выпячивание серовато-голубоватого цвета, напоминающее по форме и консистенции кисту, расположенное под внутренней спайкой век и сопровождающееся слезостоянием. Чаще является изолированным, но описаны случаи сочетания с другой врожденной патологией: тетрада Фалло, акроцефалосиндактилия, синдром Стивена-Джонсона и др. [1, 6, 9, 11].

Средний возраст выявления – 1-я неделя жизни. Патология чаще односторонняя (у 60-90% детей), однако возможно билатеральное поражение. Чаще встречается у девочек (соотношение по полу 1,5-3,5:1), так как у них носослезный канал более узкий. Дифференциальный диагноз проводят с другими образованиями (менингоэнцефалоцеле, гемангиома, дермоидная киста и назальная глиома), которые могут развиваться в этой области [1, 6, 8, 9].

Новорожденные с ДЦЦ составляют группу риска по развитию инфекционного процесса, вызванного внешними возбудителями: флегмона слезного мешка, кератит, лицевой целлюлит. Наиболее высок риск острого дакриоцистита, требующего раннего назначения антибиотиков системно. По данным Бобровой Н.Ф., Дембовецкой А.Н. (2008), Бржеского В.В. с соавт. (2012), наиболее частыми возбудителями воспалительного процесса при хроническом и остром воспалении слезных органов являются стафилококки (*epidermidis*, *saprophyticus*, *aureus*). Максимальная чувствительность микрофлоры зафиксирована к фторхинолонам, а также тобрамицину и левомицетину [2, 3].

Недостаточная эффективность консервативного лечения требует проведения зондирования. Существуют противоречивые взгляды относительно оптимальных сроков хирургического лечения ДЦЦ: от 1-7 сут. до 1-2 месяцев [6, 11].

Сторонники консервативного лечения ссылаются на то, что в большинстве случаев незначительно выраженное ДЦЦ регрессирует спонтанно. Самостоятельная регрессия составляет до 70% в течение первых трех месяцев жизни ребенка [6, 8, 9]. В других источниках самостоятельное разрешение описано только у 16,7-33,3% младенцев, и, в связи с частым присоединением гнойной инфекции, рекомендуется раннее зондирование [1, 4].

Целью работы было изучить эффективность дренирования слезного мешка через нижний слезный каналец у новорожденных с ДЦЦ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Под нашим наблюдением находилось 14 детей (14 глаз) с диагнозом ДЦЦ. 10 детей были переведены из родильных домов и 4 направлены врачом по месту жительства. Средний возраст детей – $7,2 \pm 0,5$ дня. Девочек было 9, мальчиков – 5. У 9 (64,3%) развилась флегмона слезного мешка, а у 5 (35,7%) ДЦЦ протекало без осложнений.

У 5 пациентов (35,7%) порок развития слезного мешка выявлен в результате пренатального ультразвукового исследования в 3-м триместре.

Проводился наружный осмотр, биомикроскопия переднего отрезка глаза, офтальмоскопия, ультразвуковое исследование области слезного мешка, общеклинические анализы крови и мочи, консультация неонатолога или педиатра. При ультразвуковом сканировании у всех детей выявлено анэхогенное или гипоэхогенное образование у внутренней спайки век, не связанное с глазным яблоком и с головным мозгом. Средний размер образования $9,8 \pm 0,3$ мм.

Объем стационарной помощи включал дренирование слезного мешка через нижний слезный каналец по методике Бобровой Н.Ф., Дембовецкой А.Н. (2008) [2], инстилляций антибиотиков, а детям с флегмоной слезного мешка – системная антибактериальная терапия с учетом чувствительности микрофлоры до полного купирования явлений воспаления.

Методика дренирования: в течение 2-3 дней проводили расширение слезных канальцев коническими зондами с целью создания условий для оттока содержимого слезного мешка. Параллельно выполняли восходящий массаж слезного мешка для уменьшения его объема и облегчения попадания в него антибиотика. В дальнейшем удаляли содержимое слезного мешка путем его промывания (на 3-5 день) раствором антибиотика офлоксацин без зондирования носослезного канала.

Являясь антибиотиком из группы фторхинолонов, офлоксацин является препаратом выбора при лечении воспалительных заболеваний слезных путей. Кроме того, по данным литературы, при его применении не отмечено системных побочных эффектов, что дает возможность использовать его в педиатрии, в т.ч. у новорожденных [2].

Промывание проводилось до эвакуации прозрачной жидкости. При необходимости (наличие отделяемого из слезных точек) повторное промывание проводили через 10 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов дренирование слезного мешка оказалось успешным – отмечалось исчезновение отделяемого из слезных точек при надавливании на слезный мешок, стихание признаков воспаления. Средняя длительность антибактериальной терапии составила $7,9 \pm 0,3$ дня.

У 1 ребенка с неосложненным ДЦЦ через 2 недели после второго дренирования возник рецидив заболевания, что потребовало выполнения зондирования. Также после полного стихания воспалительных явлений (через 3 недели) потребовалось проведение зондирования 3 детям, лечившимся по поводу флегмоны слезного мешка. Таким образом, необходимость в зондировании носослезного канала возникла у 4 детей (28,6%). В 71,4% регресс ДЦЦ наступил самостоятельно, что согласуется с данными литературы [6, 8].

Каких-либо осложнений дренирования, а также побочных эффектов медикаментозной терапии не наблюдалось ни в одном случае.

Обращает на себя внимание более позднее направление в стационар пациентов с флегмоной слезного мешка – средний возраст $8,0 \pm 0,5$ дня против $5,8 \pm 0,3$ при неосложненном течении заболевания ($t=3,8$, $p<0,01$).

По данным литературы, при ДЦЦ очень важна ранняя диагностика до возникновения инфицирования. Внутриутробная ультрасонография может помочь пренатальной диагностике и

позволяет врачу выявить изменения уже на 7-8 месяце гестации [1, 6, 8, 11].

К сожалению, в нашем случае пренатальная диагностика составила только 35%. Большинство детей были направлены к окулисту уже после появления признаков острого воспалительного процесса.

Изначально лечение ДЦЦ консервативное и включает массаж слезного мешка для освобождения его от содержимого, что в 75% случаев приводит к выздоровлению [6, 8]. Однако, по другим данным, нисходящий массаж не эффективен, так как не приводил к восстановлению проходимости слезных путей ни в одном из 276 случаев [2].

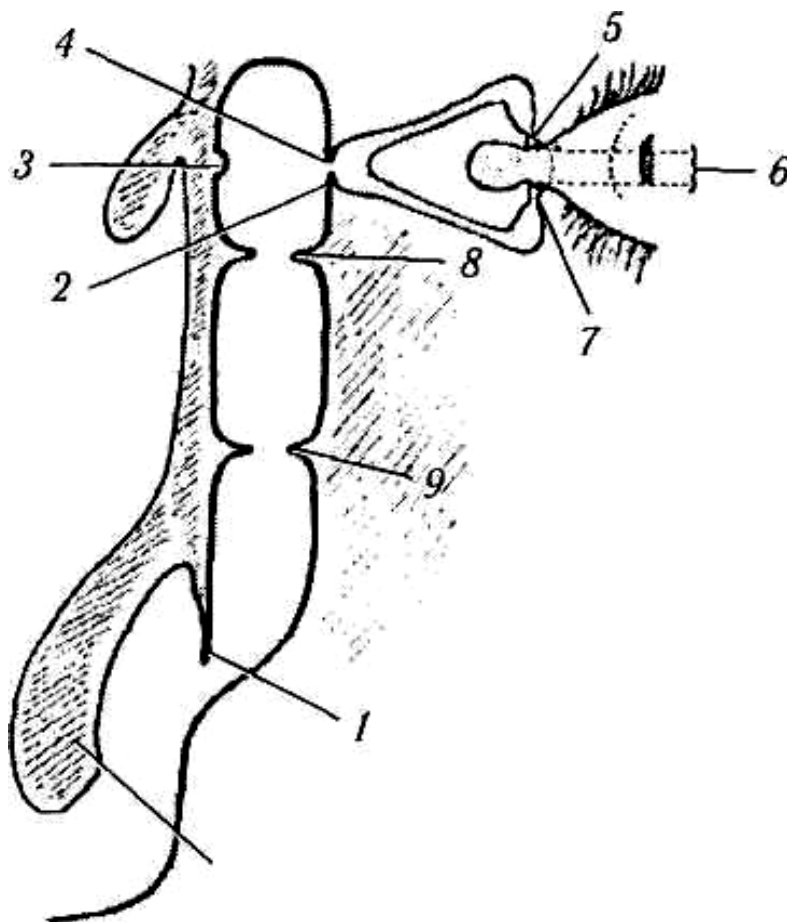
Длительность консервативного лечения, после которого необходимо выполнять зондирование, не установлена. Так, Cavazza S. et al. (2008), Costea C.F. et al. (2015), Tavares L.S.H. et al. (2015) рекомендуют проводить зондирование при неэффективности массажа в течение 3-4 недель [6, 7, 11], а Becker B. (2006), Witters J.G.J. et al. (2007), Боброва Н.Ф., Дембовецкая А.Н. (2008), Валявская М.Е. с соавт. (2015) - в течение 1-7 сут. [1, 4, 10].

Валявская М.Е. с соавт. указывают, что раннее зондирование предотвращает возможные осложнения и позволяет избежать общей антибактериальной терапии. Они рекомендуют раннее зондирование глаз с неосложненным ДЦЦ, в т.ч. на втором глазу у младенцев, у которых на одном глазу отмечалось развитие флегмоны слезного мешка [4].

Однако в случае развития флегмоны зондирование невозможно, в связи с чем проводится хирургическое вскрытие мешка при размягчении флегмоны. После хирургического вмешательства и самостоятельного вскрытия флегмоны остается видимый кожный рубец. Не исключено формирование свища слезного мешка. В связи с этим Бобровой Н.Ф., Дембовецкой А.Н. для лечения флегмонозного дакриоцистита новорожденных был разработан метод дренирования слезного мешка [2].

Как показывает наш опыт, дренирование слезного мешка эффективно не только при флегмоне слезного мешка, но и при лечении ДЦЦ, что объясняется механизмом развития данной патологии.

ДЦЦ связано с анатомической обструкцией клапана Хаснера и функциональным закрытием клапана Розенмюллера. Схематическое изображение слезоотводящих путей [5] представлено на рисунке.



Анатомія слезоотводящих путей

Условные обозначения: 1-9 – складки (клапаны): 1 – Хаснера; 2 – Хушке; 3 – Лигта; 4 – Розенмюллера; 5 – Фольтца; 6 – Бохдалека; 7 – Хольта; 8 – Краузе; 9 – Тейлефера; 10 – нижняя носовая раковина.

Носослезный канал развивается из эпителиальной хорды. Канализация хорды начинается от глаза к носовому концу на 12 неделе внутриутробного развития. В это время канал заполнен слизисто-желатинозными массами. Полная канализация заканчивается к 8 мес. гестации, однако носовой конец протока может открываться только к моменту рождения или позже. Персистенция тонкой слизистой пленки между протоком и носовой полостью – клапан Хаснера – приводит к накоплению в слезном мешке слизи и жидкости. Слизь может выходить в полость носа, вызывая затруднения носового дыхания и затруднения при кормлении ребенка (респираторный дистресс-синдром).

Другой клапанный механизм в проксимальном отделе (клапан Розенмюллера) предотвращает рефлюкс содержимого слезного мешка в слезные каналцы. При накоплении масс в слезном мешке развивается его функциональная обструкция [6, 8, 9, 11].

Расширение слезных каналцев перед проведением дренирования позволяет устранить

стеноз клапана Розенмюллера, а эвакуация жидкости, слизи и гноя из слезного мешка, являющихся питательной средой для микроорганизмов, способствует стиханию воспалительного процесса. Появляется возможность дожидаться естественного процесса восстановления проходимости носослезного канала. Только в 30% случаев требуется более агрессивное вмешательство. Таким образом, по нашему мнению, дренирование слезного мешка у новорожденных с ДЦЦ является патогенетически обоснованным и приводит к хорошим функциональным результатам даже при наличии воспалительных осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Дренирование слезного мешка у младенцев с дакриоцистоцеле является патогенетически обоснованным и в 70% позволяет достигнуть хороших функциональных результатов без проведения зондирования, в том числе при присоединении флегмоны слезного мешка.

2. В связи с частым развитием у детей с дакриоцистоцеле инфекционных осложнений,

лечение желательно проводить как можно раньше после его выявления.

3. Врачам акушерам-гинекологам, проводящим ультразвуковое обследование беременных, а также неонатологам и педиатрам следует

обращать внимание на своевременное выявление дакриоцистоцеле у плодов и новорожденных с целью своевременного их направления на обследование и лечение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амосов В.И. Пренатальная ультразвуковая диагностика дакриоцистоцеле / В.И. Амосов, Д.В. Воронин, М.Н. Корлякова // Лучевая диагностика и терапия. – 2010. – Т. 1, № 1. – С.78-84.
2. Боброва Н.Ф. Врожденный дакриоцистит и его осложнения / Н.Ф. Боброва, А.Н. Дембовецкая // Офтальмол. журнал. – 2008. – № 2. – С.6-10.
3. Бржеский В.В. Особенности антибактериальной терапии в комплексном лечении детей с дакриоциститом / В.В. Бржеский, Т.Н. Воронцова, М.В. Михайлова // Клинич. офтальмология. – 2012. - №1. – С.39-41.
4. Валявская М.Е. Результаты лечения флегмоны слезного мешка и дакриоцистоцеле у новорожденных / М.Е. Валявская, А.В. Овчинникова, Е.Ю. Маркова // Офтальмология. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 41–44.
5. Вит В.В. Строение зрительной системы человека / В.В. Вит – Одесса: Астропринт, 2003. – 664 с.
6. Bilateral dacryocystocele conduct and prenatal diagnosis / C.F. Costea, D.M. Turluc, D.G. Socolov [et al.] // Medical-Surgical J. Society of Physicians and Naturalists, Iași – 2015. – Vol. 119, N 3. – P. 743-748.

7. Congenital dacryocystocele: diagnosis and treatment // S. Cavazza, G.L. Laffi, L. Lodi [et al.] // Acta Otorhinolaryngol. Italica. – 2008. – Vol. 28, N 6. – P. 298–301.
8. Congenital dacryocystocele: diagnosis using ante and post-natal ultrasonography / M.A. Campos Machado, L. Abreu, J.S. Amaro Ferrari, N. Allemann // Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. – 2014. – Vol. 77, N 4. – P. 261-263.
9. Dacryocystocele on prenatal ultrasonography: diagnosis and postnatal outcomes / Y.-H. Kim, Y.-J. Lee, M.J. Song [et al.] // Ultrasonography. – 2015. – Vol. 34, N 1. – P. 51-57.
10. Prenatal diagnosis of dacryocystocele // J.G.J. Witters, P. Kestelyn, S. Slycken [et al.] // Eye. – 2007. – Vol. 21. – P. 1535–1537.
11. Tavares L.S.H. Congenital dacryocystocele: case report and treatment / L.S.H. Tavares, E.D. Gonçalves, S.J.A. Ferrari // Revista Brasileira de Oftalmologia. – 2014. – Vol. 73, N 4. – P. 243-245.

REFERENCES

1. Amosov VI, Voronin DV, Korlyakova MN. [Prenatal ultrasound diagnosis of dacryocystocele]. *Luchevaya diagnostika i terapiya*. 2010;1(1):78-84. Russian.
2. Bobrova NF, Dembovetskaya AN. [Congenital dacryocystitis and its complications]. *Oftal'mologicheskii zhurnal*. 2008;2:6-10. Russian.
3. Brzheskiy VV, Vorontsova TN, Mikhaylova MV. [Peculiarities of antibacterial drug prescription in complex treatment of children with dacryocystitis]. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2012;1:39-41. Russian.
4. Valyavskaya ME, Ovchinnikova AV, Markova EYu. [Results of treatment of lacrimal sac phlegmon and dacryocystocele at newborns]. *Oftal'mologiya*. 2013;10(4):41–44. Russian.
5. Vit VV. [The structure of the human visual system] Odessa: Astroprint; 2003. Russian.
6. Costea CF, Turluc DM, Socolov DG, Dimitriu G, Cucu A, Turluc Ş. Bilateral dacryocystocele conduct and prenatal diagnosis. *Medical-Surgical J. Society of Physicians and Naturalists, Iași*. 2015;119(3):743-8.

7. Cavazza S, Laffi GL, Lodi L, Tassinari G, Dal'Olivo D. Congenital dacryocystocele: diagnosis and treatment. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2008;28(6):298-301.
8. Campos Machado MA, Abreu L, Amaro Ferrari JS, Allemann N. Congenital dacryocystocele: diagnosis using ante and post-natal ultrasonography. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2014;77(4):261-3.
9. Kim YH, Lee YJ, Song MJ, Han BH, Lee YH, Lee KS. Dacryocystocele on prenatal ultrasonography: diagnosis and postnatal outcomes. *Ultrasonography*. 2015;34(1):51-7.
10. Witters JGJ, Kestelyn P, Slycken S, Verstraete A, Aken EH. Prenatal diagnosis of dacryocystocele. *Eye*. 2007;21:1535-7.
11. Tavares LSH, Gonçalves ED, Ferrari SJA. Congenital dacryocystocele: case report and treatment. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2014;73(4):243-5.

Стаття надійшла до редакції
07.09.2016



УДК 616-003.8:616.361-002:613.25:577.115:615.32

О.Ю. Філіппова

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОЗОМ ПЕЧІНКИ, АНТРОПОМЕТРИЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ТА ПОРУШЕННЯМИ У ПРОЦЕСАХ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ З ОЗНАКАМИ ОЖИРІННЯ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра внутрішньої медицини 2
(зав. – д. мед. н., проф. О.В. Курята)
вул. Дзержинського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Internal Medicine 2
Dzerzhinsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: Filippova-dma@i.ua

Ключові слова: неалкогольний стеатоз печінки, ожиріння, індекс маси тіла, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист

Key words: nonalcoholic steatosis, obesity, body mass index, lipid peroxidation, antioxidant protection

Реферат. Взаємозв'язки между неалкогольным стеатозом печени, антропометрическими показателями и нарушениями в процессах перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных с признаками ожирения. Филиппова А.Ю. Цель работы: изучить особенности показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) у больных с неалкогольным стеатозом (НАСП) в сочетании с ожирением (ОЖ) и патологией билиарного тракта (БТ). Обследовано 100 больных с НАСП в сочетании с ОЖ и патологией БТ, у которых во время сонографического или морфологического исследования биоптата печени были выявлены признаки стеатоза печени. Среди больных было 19 мужчин и 81 женщина. Средний возраст пациентов – $53,67 \pm 1,11$ года. Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых особ (ПЗО). ИМТ определяли по формуле Кетле. В зависимости от степени увеличения ИМТ все больные с НАСП и ОЖ были распределены на три группы: 1 группа – с ИМТ $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ – избыточная масса тела; 2 группа – с ИМТ $30-34,9 \text{ кг/м}^2$ – ОЖ I степени; 3 группа – с ИМТ $35-39,9 \text{ кг/м}^2$ – ОЖ II степени. Состояние системы ПОЛ оценивали по концентрации малонового диальдегида в плазме крови и эритроцитах и содержанию промежуточных продуктов ПОЛ в двух фазах липидного экстракта – изолированных двойных связей, диеновых конъюгатов, оксидиеновых конъюгатов и конечных продуктов ПОЛ – шиффовых оснований. Факторы антиоксидантной защиты оценивали по активности церулоплазмينا (ЦП), супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в гемолизате эритроцитов. Все показатели ПОЛ были активированы в двух фазах липидного экстракта (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$ по сравнению с группой ПЗО и $p < 0,05$ в сравнении с больными других групп) и зависели от увеличения ИМТ. Показатели АОС – СОД и каталаза во всех группах НАСП практически не отличались от параметров ПЗО и не зависели от увеличения ИМТ. Со стороны ЦП выявлено компенсаторное повышение его активности в ответ на интенсификацию процессов ПОЛ. У больных с НАСП в сочетании с ОЖ и патологией БТ коморбидное течение заболевания было ассоциировано с существенными нарушениями оксидантно-антиоксидантного равновесия, которые зависели от увеличения параметров ИМТ.

Abstract. The interaction between nonalcoholic steatosis, anthropometric indicators and disturbance of lipid peroxidation and antioxidant defense in patients with signs of obesity. Filippova A.Yu. Aim - to study characteristics of indicators of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant system (AOS), depending on the body mass index (BMI) in patients with non-alcoholic steatosis (NASP) in combination with obesity (OB) and pathology of the biliary tract (BT). The study involved 100 patients with NASP in combination with OB and BT pathology, who at the time of sonographic and morphological study of liver biopsy presented signs of hepatic steatosis. Among the patients there were 19 men and 81 women. The average age of patients - $(53,67 \pm 1,11)$ years. The control group consisted of 20 practically healthy persons (PHP). BMI is determined by the formula Quetelet. Depending on the degree of BMI increase all patients with NASH and obesity were divided into three groups: 1 group – with BMI $25-29,9 \text{ kg/m}^2$ – excessive body mass; 2 group – with BMI $30-34,9 \text{ kg/m}^2$ – obesity of I degree; 3 group – with BMI $35-39,9 \text{ kg/m}^2$ – obesity of II degree. Status of LPO system was assessed by the concentration of malondialdehyde in plasma and red blood cells

and the content of lipid peroxidation intermediates in the two phases of the lipid extract – isolated double bonds, diene conjugates, oksidien conjugates and the final LPO products – schiff bases. Factors of antioxidant defense activity were assessed by ceruloplasmin (CP), superoxide dismutase (SOD) and catalase in erythrocyte hemolysate. All LPO indicators have been activated in the two phases of lipid extract (from $p < 0,05$ to $p < 0,001$ when compared with a group of PHP and $p < 0,05$ as compared to other groups of patients) and depended on increasing BMI. Indicators of AOS – SOD and catalase in all NASP groups practically did not differ from PHP parameters and did not depend on the increase of BMI. From the CP side a compensatory increase in its activity in response to the intensification of LPO was revealed. In NASP patients in combination with OB and comorbid disorders of BT the course of the disease was associated with significant violations of the oxidant-antioxidant balance, which depended on increasing BMI parameters.

При розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) в сполученні з ожирінням (ОЖ) значну роль відіграють процеси активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і зміни в захисній антиоксидантній системі (АОС) [2, 3]. Коморбідна патологія, яка формується, значною мірою є результатом оксидативного стресу [6]. Привабливість висунення оксидативного стресу на роль найважливішого універсального патогенетичного механізму розвитку жирової дистрофії печінки різної етіології полягає в тому, що ефектами ПОЛ можна пояснити основну частину гістологічних змін, які спостерігаються як при стеатозах, так і при стеатогепатитах [3]. Розвиток неалкогольного стеатозу (НАСП) в сполученні з ОЖ і при наявності супутньої патології з боку біліарного тракту (БТ) ще більше поглиблює розлади в обміні ліпідів, посилює процеси ПОЛ і знижує функції захисної АОС [6]. Надмірне накопичення продуктів ПОЛ в організмі призводить до зміни структурно-функціональної організації мембран, запалення, дистрофії, функціональних порушень [3].

У теперішній час, незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених вивченню проблеми активації процесів ПОЛ та пригніченню АОС при стеатозі печінки [2, 3, 6], залишаються не до кінця з'ясованими механізми їх взаємозв'язку із надлишковою масою тіла (НМТ) і ОЖ на тлі патології БТ. Це зумовило проведення цього наукового дослідження з метою з'ясування патогенетичної ролі процесів ПОЛ, стану функціонування системи АОС у розвитку та перебігу НАЖХП залежно від параметрів ІМТ.

Мета роботи – вивчити особливості показників ПОЛ та АОС залежно від ІМТ у хворих з НАСП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 100 хворих з НАСП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ, які перебували на стаціонарному лікуванні в клініці ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», в яких під час сонографічного або морфологічного дослідження біоптату печінки були виявлені ознаки стеатозу печінки. Серед хворих було 19 чоловіків та

81 жінка. Середній вік пацієнтів – $53,67 \pm 1,11$ року. Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб (ПЗО). Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Діагноз НАСП 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. [4], МКХ-10, на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, інтраопераційна пункційна біопсія печінки) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників.

Хворі, залучені в дослідження, не зловживали алкоголем (споживання < 50 г етанолу/тиждень для чоловіків, < 30 г етанолу/тиждень для жінок протягом останнього року). В обстежених осіб не виявлено сироваткових маркерів вірусних гепатитів В і С, автоімунних та спадкових захворювань печінки.

Всім пацієнтам проводили поглиблене 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 $> 0,90$ [7, 11]. ІМТ визначали за формулою Кетле. Залежно від ступеня збільшення ІМТ всі хворі з НАСП та ОЖ були розподілені на три групи: 1 група – з ІМТ $25-29,9$ $кг/м^2$ – НМТ; 2 група – з ІМТ $30-34,9$ $кг/м^2$ – ОЖ I ступеня; 3 група – з ІМТ $35-39,9$ $кг/м^2$ – ОЖ II ступеня.

Стан системи ПОЛ оцінювали за концентрацією малонового діальдегіду (МДА) в плазмі крові та еритроцитах і вмісту проміжних продуктів ПОЛ. МДА визначали за інтенсивністю забарвлення триметилового комплексу, який утворюється в кислому середовищі при реакуванні МДА з 2-тіобарбітуровою кислотою [5]. Вміст проміжних продуктів ПОЛ визначали за поглинанням екстрагованими ліпідами

монохроматичного світлового потоку в ультрафіолетовій ділянці спектру з розподілом реєстрації ліпідного екстракту крові в гептановій та ізопропанольній фракції [5]. Такий підхід дозволяє здійснити диференційоване визначення ефірно-пов'язаних продуктів пероксидації фосфоліпідів, утриманих в ізопропанольній фазі та неетерифікованих інтермедіатів пероксидації жирних кислот, екстрагованих гептановою фазою. Оптичну фазу екстрагованих ліпідів крові виміряли на СФ-46 при довжині хвилі 220 нм, що відображає концентрацію ізольованих подвійних зв'язків (ПЗ) у ненасичених ліпідах, які є субстратами ПОЛ. Вміст дієнових кон'югатів (ДК) визначали при довжині хвилі 232 нм, оксодієнових кон'югатів (ОДК) – при 278 нм і при довжині хвилі 400 нм – шифові основи (ШО) – кінцеві продукти ПОЛ.

Для характеристики стану антиоксидантної системи, під контролем якої знаходяться процеси вільнорадикального окиснення, використовували простий та швидкий метод визначення загальної антиоксидантної активності. Фактори антиоксидантного захисту оцінювали за активністю церулоплазміну, супероксиддисмутази (СОД) та каталази в гемолізаті еритроцитів. Активність ЦП у сироватці крові визначали модифікованим методом Ревіна [1, 2].

Для діагностики стеатозу печінки використовували ультразвуковий метод дослідження, який дає змогу не лише оцінити стан печінки, а й виявити відхилення з боку БТ, судин печінки та підшлункової залози за допомогою сонографічної системи лінійного сканування в реальному масштабі часу "Sonoscope – 30" фірми Krap-sbühler. Дослідження проводилося натще. Аналіз структурних змін органів травлення містив оцінку розмірів, контурів, акустичної структури й ехогенності печінки і підшлункової залози, стану біліарної системи за загальноприйнятим методом [8].

Ступінь стеатозу печінки встановлювали за даними ультразвукового дослідження:

- ступінь I – незначне дифузне підвищення ехогенності паренхіми печінки, нормальна візуалізація внутрішньопечінкових судин і діафрагми;
- ступінь II – помірне дифузне підвищення ехогенності паренхіми печінки, незначне порушення візуалізації внутрішньопечінкових судин і діафрагми;
- ступінь III – виражене дифузне підвищення ехогенності паренхіми печінки, візуалізація внутрішньопечінкових судин, діафрагми та задньої частини правої частки значно порушена або взагалі відсутня.

Для верифікації діагнозу в 48 хворих була виконана інтраопераційна біопсія печінки з подальшим вивченням її гістоструктури. Для гістологічного дослідження зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином за методикою Маллорі-Слінченко. Стан гістоструктури печінки оцінювали напівкількісно в системі ступенів (0 – відсутня, 1 – незначна 3-5 %, 2 – помірна, 3 – виражена 60-100 %), тип холестазу, ступінь хронічного запалення, ступінь білкової, жирової та вуглеводної дистрофії. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа «ЛЮМАМ – И2».

Для статистичного аналізу даних використовували ліцензійну програму STATISTICA 6.1. З урахуванням закону розподілу, кількісні показники наведені у вигляді середнього значення та стандартної похибки середнього ($M \pm m$) або медіани та інтерквартильного розмаху ($Me [25\%; 75\%]$). Для порівняння середніх показників у всіх підгрупах використовували параметричні і непараметричні критерії Стьюдента, Манна-Уїтні, однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA або критерій Краскела-Уолліса; для відносних показників – критерій Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Для оцінки взаємозв'язку між ознаками виконувався кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r_s).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи показники окиснювального гомеостазу, були зафіксовані істотні зміни в показниках системи ПОЛ та АОС у пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ОЖ, які значною мірою залежали від ІМТ (табл. 1). Показники ПОЛ були активовані в обох фазах ліпідного екстракту.

Так, рівень ДК у гептанову фазу у хворих при ІМТ 35-39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ перевищував показники ПЗО у 2,3 рази ($p < 0,001$), а також показники хворих при ІМТ 30-34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ та 25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ у 1,4 та 1,6 рази відповідно ($p < 0,001$ при всіх порівняннях). Аналогічні вірогідні дані спостерігалися в ізопропанольну фазу з активацією у 1,5 рази ДК у хворих з ІМТ-3.1 по відношенню до ПЗО ($p < 0,001$) та в 1,2 та 1,3 рази проти пацієнтів з ІМТ-2.1 і ІМТ-1.1 ($p < 0,001$ при всіх порівняннях). Рівень ОДК у хворих з ІМТ-1.1 залишався в межах контрольних значень. Виражена активація для рівня ОДК в ізопропанольну фазу була характерна у хворих з ІМТ-2.1 та ІМТ-3.1 з перевищенням значення ПЗО на 13,8% ($p < 0,05$) і 38,9% ($p < 0,001$) відповідно. ПЗ були активовані у двох фазах ліпідного екстракту практично в усіх групах спостереження. Так, у гептанову фазу в пацієнтів у всіх групах спостереження

рівень ІПЗ вірогідно перевищував показники ПЗО ($p<0,001$) з найвищими параметрами при ІМТ-3.1 зі збільшенням в 1,4 разу порівняно з групами хворих з ІМТ-1.1 та ІМТ-2.1 ($p<0,001$ при всіх порівняннях). В ізопропанольну фазу ліпідного екстракту, по відношенню до ІПЗ, спостерігалися аналогічні вірогідні дані з максимальним збільшенням в 1,4 разу в групі хворих з ІМТ-3.1 щодо ПЗО ($p<0,001$) та на 30,6% і 13,8% відповідно, відносно хворих з ІМТ-1.1 ($p<0,001$) та ІМТ-2.1 ($p<0,05$). Подібні зміни з більш значущими вірогідними показниками кінцевих продуктів ПОЛ – ШО спостері-

галися в ізопропанольну фазу: при ІМТ 35-39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ середні показники в 6 разів перевищували значення ПЗО ($p<0,001$) та в 1,4 разу – показники хворих з ІМТ-1.1 та ІМТ-2.1 ($p<0,001$). Вторинні продукти ПОЛ – МДА у плазмі та еритроцитах також були підвищені в пацієнтів з ІМТ-3.1 – у плазмі в 1,6 разу, в еритроцитах – у 1,2 разу по відношенню до ПЗО ($p<0,001$). Вірогідні відмінності цих показників також спостерігалися щодо хворих з ІМТ-1.1 та ІМТ-2.1 з підвищенням у плазмі на 26,3% і 22,6% відповідно, в еритроцитах – на 9,7% і 8,0% ($p<0,001$ при всіх порівняннях).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика показників системи ПОЛ-АОС у хворих на неалкогольний стеатоз печінки залежно від ІМТ ($M\pm m$ або $Me [25\%; 75\%]$)

Показники	Фази	ПЗО, n=20	НАСП, n=100			P _F /P _n
			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	
ДК, в.од./мл	α	0,667 \pm 0,039	0,967 \pm 0,057 **	1,072 \pm 0,048 **	1,535 \pm 0,122 ** ## ""	<0,001
	β	1,532 \pm 0,067	1,673 \pm 0,063	1,928 \pm 0,042 ** ##	2,229 \pm 0,072 ** ## ""	<0,001
ОДК, в.од./мл	α	0,0 [0,0; 0,164]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,18 ## "" [0,0; 0,27]	<0,001
	β	0,835 [0,59; 0,985]	0,94 [0,73; 1,12]	0,95 * [0,77; 1,13]	1,16 ** # " [0,91; 1,55]	0,017
ІПЗ, в.од./мл	α	0,989 \pm 0,042	1,498 \pm 0,086 **	1,530 \pm 0,058 **	2,069 \pm 0,146 ** ## ""	<0,001
	β	3,158 \pm 0,117	3,465 \pm 0,109	3,978 \pm 0,102 ** ##	4,525 \pm 0,178 ** ## "	<0,001
ШО, в.од./мл	α	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 * # " [0,0; 0,10]	0,016
	β	0,091 [0,029; 0,210]	0,40 ** [0,23; 0,40]	0,41 ** [0,25; 0,50]	0,55 **## "" [0,43; 0,70]	<0,001
МДА, плаз., нмоль/мл		2,035 \pm 0,084	2,583 \pm 0,141 *	2,662 \pm 0,096 **	3,263 \pm 0,118 ** ## ""	<0,001
МДА, ерит., нмоль/мл		32,75 \pm 0,76	35,65 \pm 0,74 *	36,19 \pm 0,58 **	39,10 \pm 0,64 ** ## ""	0,001
СОД, ум. од.		30,39 \pm 1,71	32,29 \pm 1,46	30,20 \pm 1,58	30,15 \pm 1,61	0,410
Каталаза, мкМ/хвмгНв		1149,6 \pm 51,2	1090,5 \pm 54,9	1106,5 \pm 46,5	1157,2 \pm 47,2	0,691
Церулоплазмін, мг/мл		308,8 \pm 7,9	366,3 \pm 9,8 **	362,0 \pm 12,7 **	408,7 \pm 16,5 ** # "	0,034

Примітки: * – $p<0,05$; ** – $p<0,001$ порівняно з групою ПЗО; # – $p<0,05$; ## – $p<0,001$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9; " – $p<0,05$; "" – $p<0,001$ порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 30-34,9; P_F (P_n) – рівень значущості відмінностей показників між групами з різним ІМТ в цілому за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA (Краскела-Уолліса).

Таким чином, детальний розгляд показників окиснювального гомеостазу демонстрував чітку залежність досліджуваних значень від параметрів маси тіла з максимальним збільшенням при ОЖ I та II ступеня по відношенню до ПЗО та хворих з НМТ (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$).

Водночас, показники системи АОС – СОД та каталаза в усіх групах НАСП практично не відрізнялися від параметрів ПЗО та не мали вірогідної залежності від збільшення показників ІМТ. Однак з боку неклітинного антиоксиданта церулоплазміну виявлене відповідне компенсаторне підвищення його активності у відповідь на інтенсифікацію процесів ПОЛ. Так, середні показники церулоплазміну в усіх групах вірогідно відрізнялися від показників ПЗО (збільшення в 1,2-1,3 рази; $p < 0,001$) та були максимальними при ІМТ-3.1 ($p < 0,05$ порівняно з групами ІМТ-1.1 і ІМТ-2.1). Підвищення активності ферменту антиоксидантного захисту – церулоплазміну, необхідного для захисту біологічних мембран ушкоджених клітин від дії перекисів, може розглядатися як позитивна прогностична ознака.

Вищевказані вірогідні залежності показників окиснювального гомеостазу у хворих з НАСП у поєднанні з ОЖ та патологією БТ від ІМТ підтверджені і даними кореляційного аналізу, які вказували, що підвищення ІМТ призводило до зростання рівнів ДК в гептанову та ізопропанольну фазу ліпідного екстракту ($r_s = 0,411$, $p < 0,001$ і $r_s = 0,468$, $p < 0,001$), ОДК ($r_s = 0,376$, $p < 0,001$ і $r_s = 0,248$, $p < 0,05$), ІПЗ ($r_s = 0,305$, $p < 0,01$ і $r_s = 0,444$, $p < 0,001$), ШО ($r_s = 0,201$, $p < 0,05$ і $r_s = 0,333$, $p < 0,001$), а також вмісту МДА у плазмі ($r_s = 0,351$, $p < 0,001$) та в еритроцитах ($r_s = 0,326$, $p < 0,001$) і підвищення компоненту АОС – церулоплазміну ($r_s = 0,197$, $p < 0,05$).

У подальшому, з урахуванням виявленої залежності показників від параметрів ІМТ, у кожній групі було проаналізовано частоту виявлення відхилень показників ПОЛ та АОС від норми у хворих з НАСП у поєднанні з ОЖ.

Аналіз вмісту продуктів ПОЛ у хворих з НАСП (табл. 2) виявив значне підвищення ДК в ізопропанольній фазі ліпідного екстракту в більшості хворих: 27 (87,1%) з ІМТ 35-39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ та у 28 (73,7%) з ІМТ 30-34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ по відношенню до 14 (45,2%) хворих з ІМТ 25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p < 0,05$ при всіх порівняннях). Нормальні значення ДК спостерігалися лише в 4 (12,9%) з ІМТ 35-39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ проти 13 (41,9%) хворих з ІМТ 25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, ($p < 0,05$).

Аналогічні зміни з підвищенням рівня ОДК в гептанову фазу ліпідного екстракту також фіксувалися у хворих з ІМТ-3.1 – у 17 (54,8%) проти 3 (9,7%) хворих з ІМТ-1.1 ($p < 0,05$). Значення ОДК у межах норми були в 14 (45,2%) з ІМТ-3.1 проти 28 (90,3%) з ІМТ-1.1 ($p < 0,05$). ІПЗ були вірогідно підвищеними в обох фазах ліпідного екстракту в пацієнтів з ІМТ-3.1 порівняно з групою ІМТ 1.1 – відповідні співвідношення становили 96,8% проти 74,2% ($p < 0,05$) в гептанову фазу і 90,3% проти 51,6% ($p < 0,05$) в ізопропанольну фазу.

Вірогідне підвищення рівня ШО в гептанову фазу ліпідного екстракту відзначалось у 6 (19,4%) хворих при ІМТ-3.1 по відношенню лише до 1 (3,2%) пацієнта з ІМТ-1.1, у той час як в ізопропанольну фазу підвищені значення фіксувалися у 30 (96,8%) з ІМТ-3.1 проти 25 (80,6%) хворих з ІМТ-1.1 ($p < 0,05$ при всіх порівняннях). Вміст вторинного продукту ПОЛ-МДА у плазмі крові був підвищеним у 26 (83,9%) хворих з ІМТ-3.1, в еритроцитах – у 27 (87,1%), що вказує на значне накопичення цього токсичного продукту у хворих з ОЖ II ступеня по відношенню до пацієнтів з НМТ ($p < 0,05$).

Аналіз частоти виявлення відхилень показників АОС від норми у хворих з НАСП у поєднанні з ОЖ залежно від ІМТ (рис.) показав, що зміна продуктів АОС – СОД, каталази та церулоплазміну у хворих з груп НАСП була різноспрямованою та вірогідно не залежала від ІМТ.

З урахуванням таких результатів прооксидантної ланки окисного гомеостазу, представляє інтерес вивчення компонентів і типів реагування АОС. Оскільки СОД, каталаза та церулоплазмін є основними взаємопов'язаними ланками АОС, їх розгляд розрізнено й окремо може дати помилкові результати і представляється нам некоректним. З урахуванням принципово різного характеру їх змін у хворих на НАЖХП вивчені типи реагування антиоксидантного захисту (АОЗ) на активацію процесів ліпопероксидації за співвідношенням між цими компонентами АОС. Аналіз отриманих даних дозволив виділити при НАСП чотири варіанти співвідношення СОД/КАТ/ЦП: 0 тип – обидва показники в межах норми; I тип – обидва показники підвищені; II тип – один з показників був підвищеним, інший зниженим; III тип – обидва показники знижені. Ця закономірність зустрічалася з певною стабільністю майже в усіх досліджуваних групах НАСП (табл. 3).

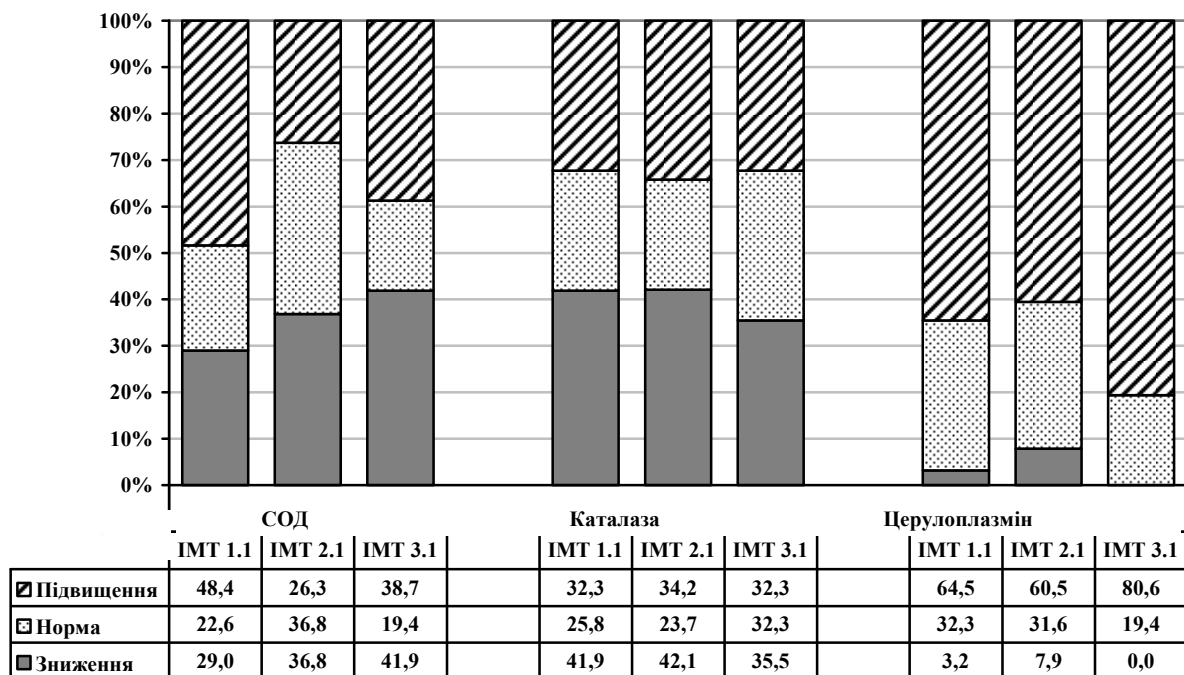
Частота виявлення відхилень показників ПОЛ від норми у хворих на неалкогольний стеатоз печінки у поєднанні з ожирінням залежно від ІМТ (абс./%)

Показники	Фази	НАСП, n=100									P ₂
		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			
		норма	підвищення	зниження	норма	підвищення	зниження	норма	підвищення	зниження	
ДК, в.од./мл	α	8/ 25,8	23/ 74,2	–	5/ 13,2	32/ 84,2	1/ 2,6	1/ 3,2*	29/ 93,5*	1/ 3,2	0,121
	β	13/ 41,9	14/ 45,2	4/ 12,9	10/ 26,3	28/ 73,7*	–	4/ 12,9*	27/ 87,1*	–	0,001
ОДК, в.од./мл	α	28/ 90,3	3/ 9,7	–	30/ 78,9	8/ 21,1	–	14/ 45,2*	17/ 54,8*	–	<0,001
	β	6/ 19,4	18/ 58,1	7/ 22,6	11/ 28,9	22/ 57,9	5/ 13,2	4/ 12,9	25/ 80,6*	2/ 6,5	0,150
ПЗ, в.од./мл	α	7/ 22,6	23/ 74,2	1/ 3,2	3/ 7,9	33/ 86,8	2/ 5,3	–*	30/ 96,8*	1/ 3,2	0,05
	β	10/ 32,3	16/ 51,6	5/ 16,1	7/ 18,4	31/ 81,6*	–*	3/ 9,7*	28/ 90,3*	–*	<0,001
ШО, в.од./мл	α	30/ 96,8	1/ 3,2	–	37/ 97,4	1/ 2,6	–	25/ 80,6*	6/ 19,4*	–	0,019
	β	6/ 19,4	25/ 80,6	–	4/ 10,5	34/ 89,5	–	1/ 3,2*	30/ 96,8*	–	0,127
МДА, плаз., нмоль/мл		7/ 22,6	19/ 61,3	5/ 16,1	14/ 36,8	23/ 60,5	1/ 2,6	5/ 16,1	26/ 83,9*	–*	0,014
МДА, ерит., нмоль/мл		10/ 32,3	18/ 58,1	3/ 9,7	12/ 31,6	24/ 63,2	2/ 5,3	4/ 12,9	27/ 87,1*	–	0,089

Примітки: P₂ – рівень значущості відмінностей показників між групами в цілому за критерієм χ^2 ; * – p<0,05 порівняно з відповідною групою хворих з ІМТ 25-29,9 кг/м².

Виходячи з наведених у таблиці 3 даних, у хворих з НАСП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ незалежно від ІМТ частіше фіксувалися компенсаторний тип реагування АОЗ з підвищенням усіх параметрів системи АОЗ та субкомпенсаторний тип реагування, коли один з показників системи АОЗ підвищено, інший знижено. Так, І тип (компенсаторний) спостерігався приблизно з однаковою частотою при ІМТ-1.1 – у 10 (32,3%), при ІМТ-2.1 – у 8 (21,1%), при ІМТ-3.1 – в 11 (35,5%).

Виявлений субкомпенсаторний тип реагування АОЗ у 50,0% хворих з груп НАСП свідчить про наявність тривалого та водночас прогресуючого перебігу, який найчастіше спостерігається при стеатозі печінки [9, 10]. Показники АОЗ у межах норми (0 тип реагування АОЗ) фіксувалися приблизно з однаковою частотою – у 20 (20,0%) пацієнтів в усіх групах спостереження НАСП. Водночас повна декомпенсація показників АОЗ спостерігалася лише в 1 (2,6%) хворого.



Розподіл змін показників АОС порівняно з нормою у хворих на неалкогольний стеатоз печінки в поєднанні з ожирінням залежно від ІМТ

Отже, у хворих з НАЖХП переважали патологічні типи реагування АОЗ (компенсаторний, субкомпенсаторний, декомпенсаторний) на тлі підвищеної активності процесів ліпопероксидації. Субкомпенсаторний тип реагування можливо розглядати як пограничний, тобто який призводить до патологічних змін у разі його тривалого і прогресуючого перебігу. Таким чином, в обстежених хворих, практично в усіх

клінічних випадках у групах НАСП розвивається відносна або абсолютна антиоксидантна недостатність з виснаженням її окремих ланок, зокрема СОД, каталази і церулоплазміну. Відносна антиоксидантна недостатність проявляється зниженням активності однієї з ланок АОЗ – СОД, каталази або церулоплазміну, абсолютна – зниженням усіх її компонентів.

Таблиця 3

Типи реагування АОЗ у пацієнтів при неалкогольному стеатозі в поєднанні з ожирінням і супутньою патологією біліарного тракту (абс./ %)

Показники	ІМТ-1.1 (25-29,9кг/м ²), n=31	ІМТ-2.1 (30-34,9кг/м ²), n=38	ІМТ-3.1 (35-39,9кг/м ²), n=31	p ₂
0 тип (показники в межах норми)	6/ 19,3	10/ 26,3	4/ 12,9	0,381
1 тип (компенсаторний) ↑СОД, ↑КАТ, ↑ЦП	10/ 32,3	8/ 21,1	11/ 35,5	0,376
2 тип (субкомпенсаторний) ↑↓СОД, ↑↓КАТ, ↑↓ЦП	15/ 48,4	19/ 50,0	16/ 51,6	0,968
3 тип (декомпенсаторний) ↓СОД, ↓КАТ, ↓ЦП	–	1/ 2,6	–	0,439

Примітка. p₂ – рівень значущості відмінностей показників між групами в цілому за критерієм χ^2 .

ВИСНОВКИ

1. У хворих з НАСП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ коморбідний перебіг захворювання було асоційовано з суттєвими порушеннями оксидантно-антиоксидантної рівноваги.

2. Встановлено, що вираженість зазначених змін у системі ПОЛ та АОС у кожній з обстежених груп неоднакова і залежить від ступеня ІМТ у хворих з груп НАСП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ. Зростання ступеня ІМТ сприяє більшому поглибленню процесів ліпопероксидації та пригніченню параметрів АОС практично в усіх групах спостереження НАСП.

3. Аналіз отриманих даних дозволив виділити при коморбідному перебігу НАСП чотири варіанти реагування АОЗ. У пацієнтів з НАСП у поєднанні з ОЖ і патологією БТ незалежно від

ІМТ частіше фіксувалися компенсаторний (29%) та субкомпенсаторний (50%) типи реагування АОЗ.

4. За результатами кореляційного аналізу встановлені вірогідні прямі зв'язки слабкої і середньої сили між основними показниками окиснювального гомеостазу (ДК, ОДК, ІПЗ, ШО, МДА) в обидві фази ліпідного екстракту і масою тіла хворих з НАСП (r_s від 0,201 до 0,468 з $p < 0,05$ - $p < 0,001$).

Перспектива подальших досліджень. Дослідження параметрів ПОЛ та АОЗ у хворих з неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з ОЖ залежно від показників ІМТ та наявності супутньої патології з боку БТ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Камышников В.С. Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени / В.С. Камышников. – 2-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ. – 2014. – 96 с.

2. Лешина О.А. Клинико-диагностическое значение сывороточного церулоплазмينا у больных хроническими гепатитами В и С / О.А. Лешина, В.В. Скворцов // Поликлиника. Спецвыпуск «Лаборатория ЛПУ». – 2012. – С.29-30.

3. Порівняльна характеристика проникності еритроцитарних мембран, стану ПОЛ та антиоксидантного захисту у хворих на стеатоз печінки в сполученні з захворюваннями жовчовивідних шляхів / О.В. Лелюхіна, Н.О. Домашнева, Л.П. Аверянова [та ін.] // Гастроентерологія. – Дніпропетровськ, 2007. – Вип. 39. – С. 73-80.

4. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги хворим за спеціальністю Гастроентерологія: наказ МОЗ України від 13.06.2005 №271

5. Сопоставление различных подходов к определению продуктов ПОЛ в гептан-изопропанольных экстрактах крови / И.А. Волчегорский, Ф.Г. Налимов, Б.Г. Яровинский [и др.] // Вопросы мед. химии. – 1989. – № 1. – С. 127-130.

6. Філіппова О.Ю. Процеси перекисного окислення ліпідів та стан системи антиоксидантного

захисту у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / О.Ю. Філіппова // Лікарська справа. – 2013. – № 7. – С.36-43.

7. Anthropometric and biochemical characteristics of patients with nonalcoholic fatty liver diagnosed by non-invasive diagnostic methods / T. Novakovic, M. Mekic, L. Smilic [et.al.] // Med. Arch. – 2014. – Vol. 68, N 1. – P. 22-26.

8. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis / R. Hernaez, M. Lazo, S. Bonekamp [et.al.] // Hepatology. – 2011. – Vol. 54, N 3. – P. 1082-90.

9. Dietrich P. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome / P. Dietrich, C. Hellerbrand // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 28, N 4. – P. 637-653.

10. 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.

11. Obesity World Gastroenterology Organisation Global Guideline / James Toouli, Michael Fried, Aamir Ghafoor Khan. – Switzerland, 2009. – 30 p.

REFERENCES

1. Kamyishnikov VS. [Clinical and laboratory diagnosis of liver diseases]. Moscow: MEDpress-inform 2-e izd; 2014. Russian.

2. Leschine OA, Skvortsov VV. [Clinical-diagnostic value of serum ceruloplasmin in patients with chronic hepatitis B and C]. Poliklinika. Special Laboratory LPU.2012;29-30. Russian.

3. Lelukhina OV, Domashneva NA, Averyanova LP. [Comparative characteristics of penetration of erythrocyte membranes, status of lipid peroxidation and antioxidant protection in patients with hepatic steatosis

combined with diseases of the biliary tract]. Gastroenterology. Dnepropetrovsk. 2007;39:73-80. Ukrainian.

4. [Order of HM from Ukraine 13.06.2005 N 271. On approval of the protocols of medical care to patients in Gastroenterology]. Ukrainian.

5. Volchegorskiy IA, Nalimov FG, Yavoryanskiy BG. [Comparison of various approaches to the definition of peroxidation products in heptane-isopropanol extracts of blood]. Questions of medical chemistry.1989;127-30. Russian.

6. Filippova AYU. [The process of lipid peroxidation and status of antioxidant defense system in patients with nonalcoholic fatty liver disease]. Vrachebnoe delo. 2013;7:36-43. Ukrainian.

7. Novakovic T, Mekic M, Smilic L. Anthropometric and biochemical characteristics of patients with nonalcoholic fatty liver diagnosed by non-invasive diagnostic methods. Med Arch. 2014;68(1):22-6.

8. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. Hepatology. 2011;54(3):1082-90.

9. Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014;28(4):637-53.

10. 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 Vēda. 2015;4:134-49.

11. 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.

Стаття надійшла до редакції
12.09.2016



УДК 617.55-007.43-089.844:616.9-036.1

**Ю.И. Калиш,
Л.З. Аметов,
А.Р. Шаюсупов,
С.Х. Йигиталиев,
М.К. Кабулов**

ХРОНИЧЕСКАЯ ПАРАПРОТЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПОСЛЕ АЛЛОГЕРНИОПЛАСТИКИ

*АО «Республиканский специализированный центр хирургии им акад. В. Вахидова»
ул. Кичик халка йули, 10, Ташкент, 100000, Узбекистан
Stock Company «Republican Specialized Surgery Center named after academician V.Vakhidov»
Kichik khalka yuli str., 10, Tashkent city, 100000, Uzbekistan
e-mail: anvar76@list.ru*

Ключевые слова: *вентральные грыжи, протезная пластика, кожно-протезные свищи, хирургическое лечение, азотный и углекислотный лазер*

Key words: *ventral hernia, alloplastics, skin-prosthetic fistula, surgical treatment, nitrogen and carbon dioxide laser*

Реферат. Хронічна парaproтезна інфекція після алогерніопластики. Калиш Ю.І., Аметов Л.З., Шаюсупов А.Р., Йігіталієв С.Х., Кабулов М.К. Протезна пластика гриж широко поширена, однак її супроводжує гостре і хронічне запалення, яке розвивається навколо імплантату. У такій ситуації необхідно вирішувати питання: видаляти або зберегти сітку. Ми спостерігали 11 пацієнтів зі сформованими шкірно-протезними свищами, існуючими від 1 року до 6 років. Проводили санацію свищів і опромінення ультрафіолетовим азотним лазером, який має бактеріоцидний ефект (Pn - 2,5 -5 мВт; t=2 хв.; W- 1,5-3 Дж/см²). 10 пацієнтів прооперовано. У двох випадках було виконано висічення ділянки протеза в межах його інтегрованої частини. У восьми було виконано повне видалення імплантатів з широкою дизсекцією інфікованих тканин. Репротезування виконано чотирьом хворим. На етапах операції також використано вуглекислотний лазер для опромінення операційної рани (довжина хвилі 10,6 мкм, потужність випромінювання 25 Вт, експозиція на 1 см² ранової поверхні протягом 1 сек.). З десяти оперованих пацієнтів з хронічною парaproтезною інфекцією у дев'яти настало одужання, в одному випадку після реімплантації через 6 місяців утворився новий свищ.

Abstract. Chronic paraprostheses infection after allohernioplasty. Kalish Yu.I., Ametov L.Z., Shayusupov A.R., Yigitaliev S.Kh., Kabulov M.K. Nowadays allohernioplasty is widespread around the world, However, it is accompanied with acute and chronic inflammation developing around the prosthesis. In such a situation it is very important to decide either delete or save the mesh. We observed 11 patients with skin-prosthetic fistulas existing for 1-6 years. Sanation and irradiation of the fistula with ultraviolet nitrogen laser having a bactericide effect. (Pn - 2,5-5 mWt; t= 2 min; W- 1,5-3 J/sm²) was carried out, 10 patients underwent operation. In two cases there was done partial excision of the prosthesis within the integrated parts. In 8 of 10 patients complete removal of the prosthesis with a wide dissection of infected tissues was performed. 4 patients underwent realloprothesing. For irradiation of the operation wound carbon dioxide laser (wave of the length 10.6 μm, the power of radiation 25W, the exposure of 1 sm², wound surface – within 1 sec) was used in all patients during the operation. In 9 of 10 operated patients with chronic infection around the prosthesis recovery occurred 6 months after reimplantation, in 1 case a new fistula was formed.

Прогресс в герниологии во многом был обусловлен разработкой и все более широким применением биосовместимых протезных материалов [1]. Однако этому направлению сопутствует ряд проблем и осложнений, а именно возникновение острого и хронического воспаления, развивающегося вокруг имплантатов [2, 3, 5]

Сообщения о частоте гнойных осложнений после аллогерниопластики немногочисленны. Одни авторы приводят цифры в 1,3-1,6% [4, 6]. Другие наблюдали развитие глубокой инфекции вокруг имплантированной сетки у 6,5% больных [5].

Гнойные осложнения после герниопластики с использованием сетчатых эндопротезов в большинстве случаев связаны с наличием "фоновых" осложнений, таких как очаговый некроз подкожной клетчатки и обширные неадекватно дренированные полости над имплантатом [3]. Устранение этих осложнений при сохраненной функции сетчатого эндопротеза позволяет купировать проявления инфекции без удаления имплантата [3, 5].

S. Stremitzer et.al. (2010) не рекомендуют затягивать консервативное лечение при инфицировании сетки, особенно у больных, оперированных по поводу рецидивных грыж, сохранить сетку в этой ситуации достаточно трудно. Из-за большого количества фиброзной ткани в зоне операции заживление раны без удаления сетки не имеет шансов на успех.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В отделении общей и лазерной хирургии АО РСЦХ им. ак. В. Вахидова с 2007 по 2015 г. мы наблюдали 11 пациентов со сформировавшимися кожно-протезными свищами. Мужчин – 4, женщин – 7, в возрасте от 54 до 83 лет.

Ретроспективный анализ показал, что 10 пациентам была выполнена имплантация протеза в позиции «onlay», использованы сетки из полипропилена. В 5 случаях протезирующая пластика была выполнена ранее в условиях инфицированности грыжи (при наличии лигатурных свищей, лигатурных абсцессов и гранулем). Время существования кожно-протезного (КП)

свища составило от 1 до 6 лет. Пациентам длительное время проводилось консервативное лечение, которое было безуспешным.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Раневая инфекция является основной причиной возникновения и формирования КП. У всех 11 пациентов предыдущая операция осложнилась нагноением раны и развитием парапротезной инфекции, что не позволяет фибробластам интегрироваться в протез. В 7 случаях свищи проявлялись небольшим отверстием размерами от 0,2 до 0,6 см в диаметре. В 4 случаях наблюдались дефекты кожи размером от 2 до 10 см, дном которых являлся имплантат (рис. 1).



Рис. 1. Наружное отверстие свища

В план обследования пациентов с КП включали:

- фистулографию (рис. 2);
- УЗИ области имплантации протеза (рис. 3);
- гистологическое исследование операционного материала.



Рис. 2. Фистулография в боковой проекции. Контрастирована полость над протезом и свищевой ход

Наряду с традиционной предоперационной подготовкой проводили санацию свищей и облучение ультрафиолетовым азотным лазером, обладающим бактерицидным эффектом ($P_n - 2,5 - 5$ мВт; $t=2$ мин; $W - 1,5-3$ Дж/см²).

Вопрос о повторной операции в данной ситуации при наличии хронической парапротезной

инфекции не вызывает сомнений. Имплантаты из полипропилена при наличии инфекции, как правило, требуют их раннего удаления. В результате нередко это может привести к рецидиву грыжи, что потребует повторной установки протеза или аутопластики.

Из 11 пациентов 10 оперировано. В двух случаях было выполнено иссечение участка протеза в пределах его интегрированной части.

У восьми пациентов было выполнено полное удаление имплантатов с широкой диссекцией инфицированных тканей (рис. 4).

При наличии сформированной фиброзной капсулы и отсутствии рецидива грыжи в четырех случаях операция была завершена дренированием и ушиванием операционной раны с предварительным облучением всей поверхности расфокусированным лучом углекислотного лазера.

Репротезирование проведено четверым больным. На этапах операции также использован углекислотный лазер для облучения операционной раны (длина волны 10,6 мкм, мощность излучения 25Вт, экспозиция на 1 см² раневой поверхности в течение 1 сек.).

Из десяти оперированных пациентов с хронической парапротезной инфекцией у девяти наступило выздоровление, в одном случае после реимплантации через 6 месяцев образовался новый свищ.

Проведено изучение операционного материала, полученного во время повторных операций с иссечением имплантата.



Рис. 3. Сонограмма с визуализацией свищевой хода

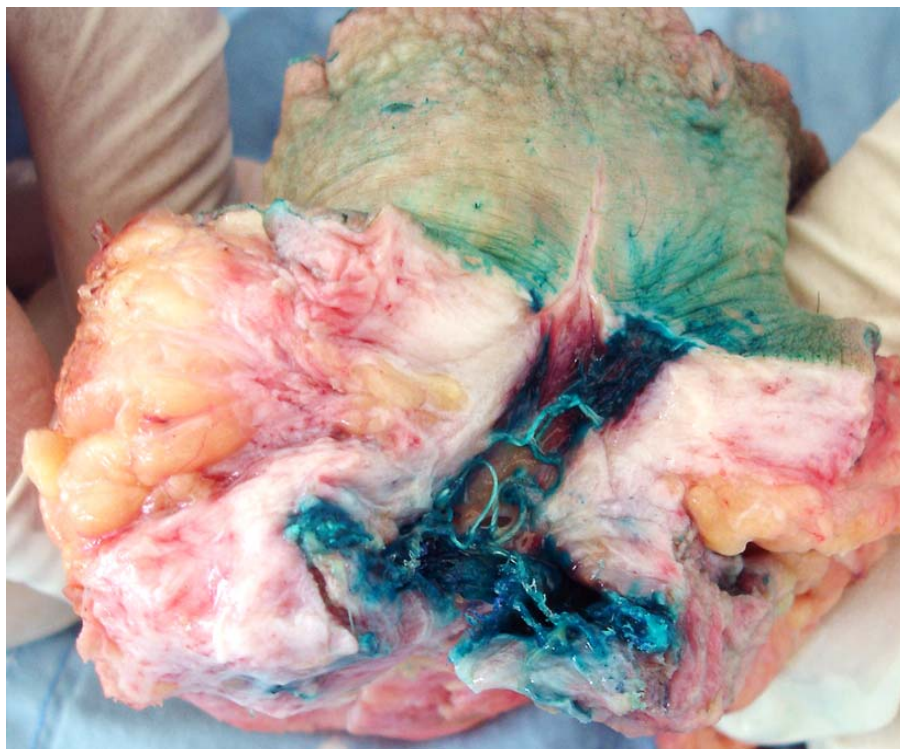


Рис. 4. Удаленный сморщенный имплантат с окружающими инфицированными тканями

Светооптические исследования показали, что нередко имеет место сморщивание сетки в конгломерат. При этом участки имплантата окружены общей соединительнотканной капсулой с

выраженной воспалительной реакцией в виде скоплений преимущественно круглоклеточных элементов. Нередко сетки инфицируются грибами, чаще рода Кандида или микобактериями (рис. 5).

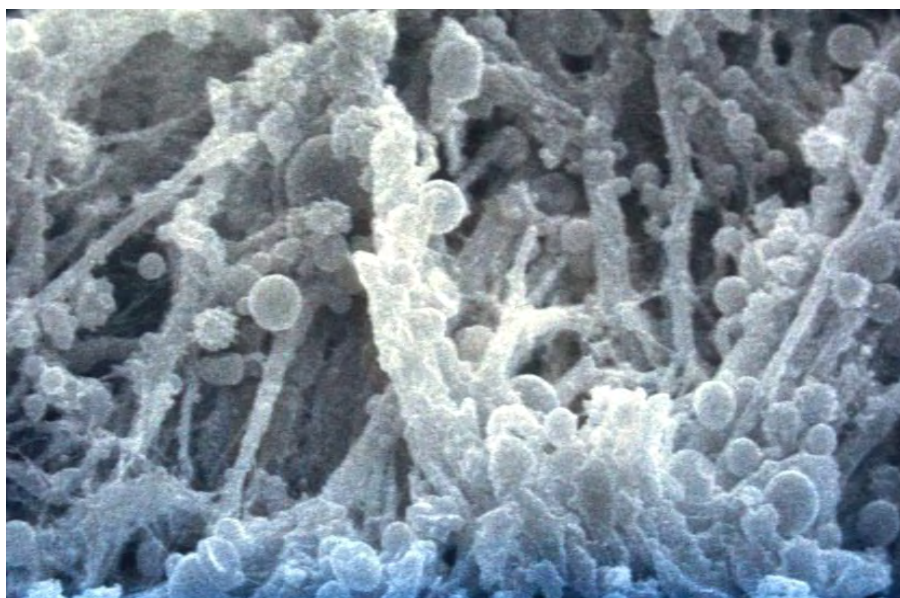


Рис. 5. Структуры грибов (мицелии и гифы) на поверхности нити. СЭМ x1000

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведущими в патогенезе возникновения кожно-протезных свищей после герниопластики

с использованием сетчатых эндопротезов являются раневые осложнения. Неадекватно

дренированные пространства над имплантатом могут приводить к образованию сером и развитию парапротезной инфекции. Своевременное устранение этих осложнений позволяет в

большинстве случаев купировать проявление парапротезной инфекции без удаления имплантата. При наличии хронической инфекции необходимо их удаление.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Михин И.В. Большие и гигантские послеоперационные вентральные грыжи: возможности хирургического лечения (обзор литературы) / И.В. Михин, Ю.В. Кухтенко, А.С. Панчишкин // Вестник ВолгГМУ. – 2014. – Вып. 2 (50) – С. 8-16.

2. Усов С.А. Проблема инфекционных осложнений аллопластики инцизионных грыж брюшной стенки: обзор зарубежной литературы последнего десятилетия / С.А. Усов, В.Г. Носов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 6 (52). – С. 221-225.

3. Цветков В.О. Параэндопротезная инфекция: патогенез, клиника, диагностика и хирургическое лечение: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук / В.О. Цветков. – Москва, 2003. – 39 с.

4. Fawole A.S. Fate of the inguinal hernia following removal of infected prosthetic mesh / A.S. Fawole, R.P.C. Chaparala, N.S. Ambrose // *Hernia*. – 2006. – Vol. 10, N 1. – P. 58-61.

5. Mesh graft infection following abdominal hernia repair: risk factor evaluation and strategies of mesh graft preservation. A retrospective analysis of 476 operations / S. Stremitzer, T. Bachleitner-Hofmann, B. Gradl [et al.] // *World. J. Surg.* – 2010. – Vol. 34, N 7. – P. 1702-1709.

6. Widespread dissemination of metal debris from implants / C.P. Case, V.G. Langkamer, C. James [et al.] // *J. Bone. Joint. Surg. Br.*-1994.- Vol. 76, N 5.- P. 701-712.

REFERENCES

1. Mikhin IV, Kukhtenko YV, Panchishkin AS. [Large and giant postoperative ventral hernia: surgery possibilities (review)]. *Vestnik VolgGMU*, 2014;2(50):8-16. Russian.

2. Usov SA, Nosov VG. [The problem of infectious complications of alloplasty of incisional hernias of the abdominal wall: a review of foreign literature of the last ten years]. *Bulletin ESSC SB RAMS*, 2006;6(52):221-5. Russian.

3. Tsvetkov VO. [Paraendoprosthesis infection: pathogenesis, clinical picture, diagnosis and surgical treatment]. *Dissertation of the doctor of medical sciences Moscow*, 2003;39. Russian.

4. Fawole AS, Chaparala RPC, Ambrose NS. Fate of the inguinal hernia following removal of infected prosthetic mesh. *Hernia*, 2006;10(1):58-61

5. Stremitzer S, Bachleitner-Hofmann T, Gradl B, Gruenbeckl M, Bachleitner-Hofmann B, Mittlboeck M, Bergmann M. Mesh graft infection following abdominal hernia repair: risk factor evaluation and strategies of mesh graft preservation. *A retrospective analysis of 476 operations. World. J. Surg.* 2010;34(7):1702-9.

6. Case CP, Langkamer VG, James C, Palmer MR, Kemp AJ. Widespread dissemination of metal debris from implants. *J-Bone-Joint-Surg-Br.* 1994;76(5):701-12.

Стаття надійшла до редакції
12.10.2016



**Д.О. Степанський,
Г.М. Кременчуцький,
І.П. Кошова,
О.О. Величко**

ГОМО - І ГЕТЕРОАДГЕЗИВНА АКТИВНІСТЬ АУТОСИМБІОНТНИХ ШТАМІВ AEROCOCCUS VIRIDANS

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології
пл. Соборна, 4, Дніпро, 49000, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of microbiology, virology, immunology and epidemiology
Soborna Sq., 4, Dnipro, 49000, Ukraine
e-mail: dstepanskiy@gmail.com*

Ключові слова: аутосимбіонти, *Aerococcus viridans*, адгезія

Key words: *autosymbionts, Aerococcus viridans, adhesion*

Реферат. Гомо - и гетероадгезивная активность аутосимбионтных штаммов *Aerococcus Viridans*. Степанский Д.А., Кременчуцкий Г.Н., Кошова И.П., Величко Е.А. Адгезия – важнейший этап взаимодействия микроорганизмов с макроорганизмом, важный фактор, с помощью которого микрофлора колонизирует различные биотопы макроорганизма, обеспечивая тем самым колонизационную резистентность и препятствуя адгезии и инвазии патогенов. В работе представлены данные адгезивных свойств аутосимбионтов *Aerococcus viridans* крыс, мышей и человека. Показано, что аутосимбионты *Aerococcus viridans* имеют более высокие показатели адгезии при изучении их активности в условиях контакта с эритроцитами хозяина и меньшую активность в условиях гетероадгезии. Среди показателей гомоадгезии самый высокий ИАМ (индекс адгезивности микроорганизмов) был у аутосимбионтов человека – $5,78 \pm 0,04$; у крыс – $4,49 \pm 0,06$ и у мышей – $4,29 \pm 0,04$. За счет большей адгезивной способности использование аутосимбионтов *Aerococcus viridans* теоретически может быть обоснованным для коррекции дисбиотических состояний человека и животных, что требует дальнейшего изучения.

Abstract. Homo- and heteroadhesion activity of autosymbionts of *Aerococcus Viridans* strains. Stepansky D.A., Kremenchutsky G.N., Koshevaya I.P., Velychko Ye.A. Adhesion is the major stage of interaction of microorganisms with macroorganism, important factor with the help of which microflora colonizes different biotypes of macroorganism, thus providing colonization resistance, preventing adhesion and pathogenic invasion. In our study data about adhesive features of *Aerococcus viridans* autophytes of rats, mice and human are presented. *Aerococcus viridans* autosymbionts have higher performances of adhesion in the condition of heteroadhesion. Among performance of homoadhesion the highest microorganisms adhesive index (MAI) was in human autosymbionts – $5,78 \pm 0,04$, in rats – $4,49 \pm 0,06$ and mice – $4,29 \pm 0,04$. On the account of greater adhesive features, using of autosymbionts of *Aerococcus viridans* theoretically can be justified for correction of disbiotic conditions of a human and animals, this requires further study.

Пробіотичні препарати на основі мікроорганізмів роду *Aerococcus* ефективні для корекції дисбіотичних станів [1, 3]. Антагонізм щодо широкого кола патогенних і умовно патогенних мікроорганізмів, а також самостійна елімінація зі шлунково-кишкового тракту, стимулюючий вплив на травлення, протиалергенна, антитоксична, сануюча і загальнозміцнююча дія на організм зробили їх особливо перспективними при створенні пробіотичних препаратів [2]. Особливе значення належить вивченню адгезивних властивостей пробіотичних штамів [6]. Адгезія - найважливіший етап взаємодії мікроорганізмів з макроорганізмом, найважливіший фактор, за допомогою якого мікрофлора колонізує різні біотопи макроорганізму, забезпечуючи тим самим колонізаційну резистентність і

перешкоджаючи адгезії та інвазії патогенів. У роботі Resta-Lenart S. et al. [2003] було показано, що живі штами пробіотиків адгезуються до епітелію і тим самим у кінцевому підсумку сприяють підвищенню резистентності епітелію, посилюючи його бар'єрні функції і захист. Від адгезивних властивостей мікроорганізмів багато в чому залежить склад, стабільність і захисні властивості біоплівки кишечника, яка створює екологічний бар'єр для патогенів [8, 9]. Високі адгезивні властивості представників нормофлори дозволяють займати їм найбільш вигідні екологічні ніші і дозволяють вигравати в конкуренції за джерела харчування.

З іншого боку, явище адгезії визначає патогенність мікроорганізмів. У момент здійснення мікроорганізмом адгезії запускається

каскад імунологічно-опосередкованих реакцій, які визначають специфіку інфекційного процесу.

Адгезія - явище специфічне, і обов'язковою умовою для успішного завершення цього процесу є комплементарність факторів колонізації мікроорганізму (адгезини, ЛПС, спеціалізовані білки тощо) та специфічних рецепторів клітин-мішеней макроорганізму [10]. Доклінічне вивчення властивостей аутосимбіонтів аерококів показало їх високу антагоністичну активність, атоксичність і нешкідливість при введенні мікробної суспензії білим мишам [7]. Проте в сучасній літературі бракує робіт, присвячених вивченню адгезії аерококів, особливо аутосимбіонтів, до клітин макроорганізму.

Мета роботи – оцінити гомо- і гетероадгезивну активність аутосимбіонтних штамів *Aerococcus viridans*, перспективних для створення нових пробіотичних препаратів та мікробіологічного обґрунтування аутопробіотикотерапії і профілактики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктами дослідження були пробіотичні симбіонтні штами аерококів, що входять до складу нормофлори людини і тварин та є перспективними для розробки аутопробіотикотерапії в лікуванні і профілактиці дисбіозів шлунково-кишкового тракту тварин і людини. Для оцінки моно - і гетероадгезії аерококів використовували аутосимбіонтні штами, виділені з калу мишей, щурів і людини [4].

Адгезивні властивості бактерій вивчали з використанням еритроцитів крові мишей, щурів і людини ОІ групи, що несуть на своїй поверхні глікоферин - речовину, ідентичну глікокаліксу епітеліальних клітин [5]. Використовувалася методика, запропонована В.І. Брілліс і співавт. [5]. Враховувалися такі показники: середній показник адгезії (СПА), тобто середня кількість мікроорганізмів, що прикріпилися до поверхні одного еритроцита при підрахунку не менше 25 еритроцитів, враховуючи не більше п'яти з них в одному полі зору; коефіцієнт участі еритроцитів

(КУЕ), тобто відсоток еритроцитів, що мають на своїй поверхні адгезовані мікроорганізми; індекс адгезивності мікроорганізму (ІАМ) - середня кількість мікробних клітин на еритроциті, враховуючи тільки еритроцити, що беруть участь в адгезивному процесі. Визначали ІАМ на підставі значень СПА і КУЕ: $ІАМ = (СПА / КУЕ) \times 100$ [1]. Мікроорганізми вважали неадгезивними при $ІАМ \leq 1,75$, низькоадгезивними - від 1,76 до 2,5, середньоадгезивними - від 2,51 до 4,0, високоадгезивними - при $ІАМ > 4,00$ [5]. Мазки еритроцитів з адгезованими на них мікроорганізмами фарбували за Романовським-Гімзою. Для дотримання стандартних умов у постановці досліджень використовували еритроцити господарів, відповідних виділенням аутосимбіонтам. Експерименти проводили в трьох повторах. Дані представлені як середнє арифметичне (М), стандартна похибка середнього ($\pm m$), 95% довірчий інтервал (95% ДІ); як критерій достовірності відмінностей використовували критерій Стьюдента на 5% рівні значущості ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Були виділені 8 ізолятів аерококів з калу безпородних щурів (1-8к), 7 ізолятів аерококів з калу безпородних мишей (1-7м) і 7 ізолятів аерококів з калу здорових людей (1-7ч). У виділених ізолятах були вивчені морфологічні, культуральні, біохімічні, антагоністичні властивості. Для експерименту були відібрані 3 найбільш активні в біохімічному й антагоністичному відношенні ізоляти: 1) 5м2015, 2) 3к2015, 3) 3ч2015.

У таблицях № 1-3 представлені результати адгезії аутосимбіонтів *Aerococcus viridans* до еритроцитів людей, щурів і мишей.

Як видно з даних таблиці 1, більш високі адгезивні властивості по відношенню до еритроцитів мишей мали аутосимбіонти, виділені з організму мишей (ізолят 5м2015). Згідно з класифікацією Брілліс [5], по відношенню до еритроцитів мишей ізоляти *Aerococcus viridans* 3ч2015 і 3к2015 є середньоадгезивними, а ізолят 5м2015 – високоадгезивним ($p < 0,001$).

Таблиця 1

Показники адгезії аутосимбіонтних штамів *Aerococcus viridans* до еритроцитів миші (М \pm m)

Види аутосимбіонтів (ізолят)	Кількість еритроцитів	СПА	КУЕ %	ІАМ
Людини (3ч2015)	25	1,92 \pm 0,11*	65 \pm 2	2,95 \pm 0,05*
Щурів (3к2015)	25	1,96 \pm 0,06*	64 \pm 3	3,0 \pm 0,03*
Мишей (5м2015)	25	2,92 \pm 0,03	68 \pm 2	4,29 \pm 0,04

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з ізолятами мишей.

Як видно з даних таблиці 2, більш значні адгезивні властивості по відношенню до еритроцитів щурів, мали аутосимбіонти, виділені з організму щурів (ізолят 3к2015). Згідно з класифікацією

Брілліс [5], по відношенню до еритроцитів щурів ізоляти *Aerococcus viridans* 3ч2015 і 5м2015 є середньоадгезивними, а ізолят 3к2015 – високоадгезивним ($p < 0,001$).

Таблиця 2

Показники адгезії аутосимбіонтних штамів *Aerococcus viridans* до еритроцитів щурів (M±m)

Види аутосимбіонтів	Кількість еритроцитів	СПА	КУЄ %	IAM
Людини (3ч2015)	25	2,11±0,12*	70±3	3,01±0,05*
Щурів (3к2015)	25	3,01±0,06	67±2	4,49±0,06
Мишей (5м2015)	25	2,02±0,04*	68±1	2,97±0,02*

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з ізолятами щурів

Як видно з даних таблиці 3, більш високі адгезивні властивості по відношенню до еритроцитів людини мали аутосимбіонти, виділені з організму людини (ізолят 3ч2015). Згідно з класифікацією Брілліс [5], по відношенню до еритроцитів щурів ізоляти *Aerococcus viridans*

3к2015 і 5м2015 є середньоадгезивними, а ізолят 3ч2015 – високоадгезивним ($p < 0,001$).

На рисунках 1-3 зображена залежність рівня адгезивності аутосимбіонтів залежно від походження аерококів і виду еритроцитів.

Таблиця 3

Показники адгезії аутосимбіонтних штамів *Aerococcus viridans* до еритроцитів людини (M±m)

Види аутосимбіонтів	Кількість еритроцитів	СПА	КУЄ %	IAM
Людини (3ч2015)	25	3,82±0,03	66±2	5,78±0,04
Щурів (3к2015)	25	2,42±0,04*	70±3	3,45±0,05*
Миші (5м2015)	35	2,23±0,02*#	62±3	3,59±0,02*#

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з ізолятами людини; # – $p < 0,05$ порівняно з ізолятами щурів.

З рисунку 1 видно, що IAM аерококів людини найвищий до еритроцитів людини та становить 5,78±0,04, а до еритроцитів щурів та мишей

значно менший та практично однаковий (3,01±0,05 та 2,95±0,05 відповідно; $p > 0,05$).

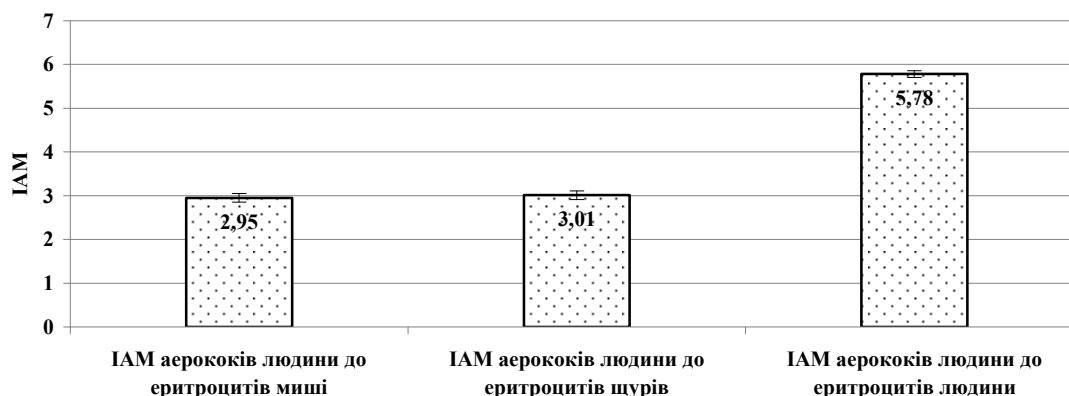


Рис. 1. Середні показники (M, 95% ДІ) IAM аерококів людини залежно від виду еритроцитів

З рисунку 2 видно, що ІАМ аерококів щурів найвищий до еритроцитів щурів ($4,49 \pm 0,06$) і достовірно перевищує ІАМ до еритроцитів людини ($3,45 \pm 0,05$) у 1,3 разу ($p < 0,001$), мишей

($3,0 \pm 0,03$) – у 1,5 рази ($p < 0,001$). Різниця між показниками ІАМ до еритроцитів людини і мишей також достовірна з $p < 0,001$.

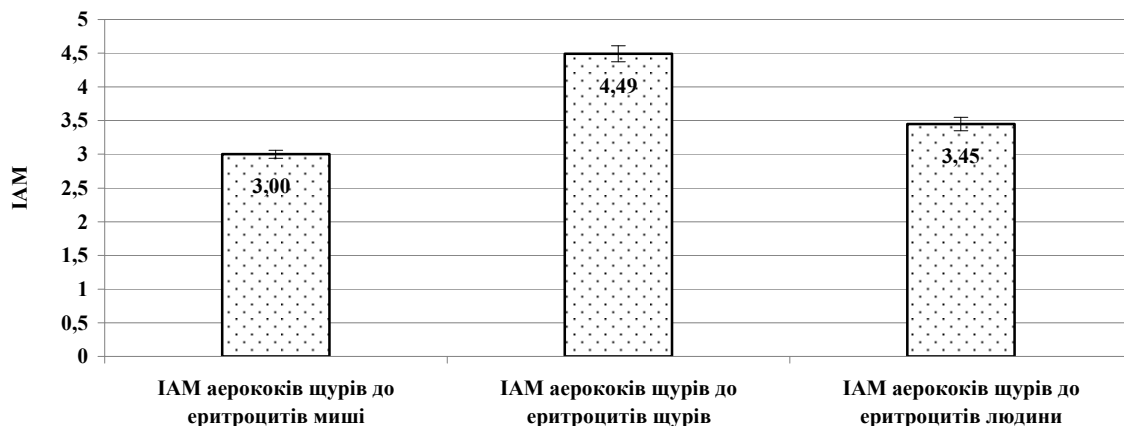


Рис. 2. Середні показники (М, 95% ДІ) ІАМ аерококів щурів залежно від виду еритроцитів

Показник ІАМ аерококів мишей до еритроцитів мишей ($4,29 \pm 0,04$), представлений на рисунку 3, достовірно перевищує відповідні показники до еритроцитів людини ($3,59 \pm 0,02$) в 1,2 рази, щурів ($2,97 \pm 0,02$) – в 1,4 рази ($p < 0,001$).

Таким чином, серед показників гомоадгезії найбільшим був ІАМ в аутосимбіонтів людини – $5,78 \pm 0,04$, у щурів – $4,49 \pm 0,06$ ($p < 0,001$) та у мишей – $4,29 \pm 0,04$ ($p < 0,001$ і $p < 0,01$ порівняно з попередніми показниками).

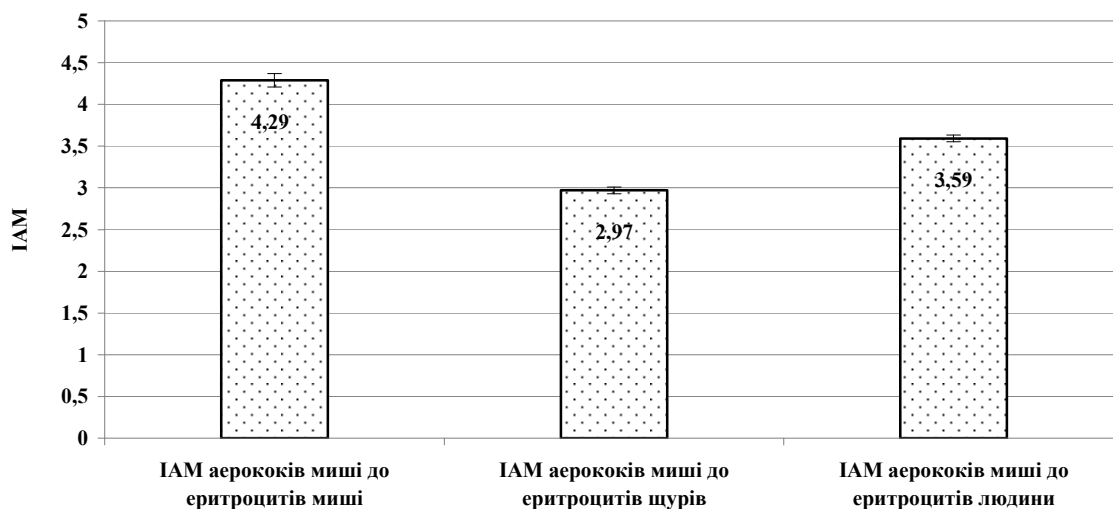


Рис. 3. Середні показники (М, 95% ДІ) ІАМ аерококів мишей залежно від виду еритроцитів

ВИСНОВКИ

1. Показано, що *Aerococcus viridans* є компонентом нормальної мікрофлори кишківника людини та тварин.
2. Вивчаючи адгезивну активність аутосимбіонтних штамів аерококів, показано, що вона

різна і залежить від походження мікроорганізму і виду господаря еритроцитів. Аутосимбіонти *Aerococcus viridans* мають більш високі показники адгезії при вивченні їх активності в умовах контакту з еритроцитами господаря і меншу активність в умовах гетерадгезії.

3. За рахунок більшої адгезивної здатності використання аутосимбіонтів *Aerococcus viridans* теоретично може бути обґрунтованим для

корекції дисбіотичних станів людини і тварин та потребує подальшого вивчення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барановский А.Ю. Дисбактериоз кишечника. – 3-е изд. / А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина. – СПб.: Питер, 2008. – 240 с.
2. Кременчуцкий Г.Н. Биологические особенности А-бактерина / Г.Н. Кременчуцкий // Медицинские перспективы. – 2001. – Т. 6, № 3. – С. 90-97
3. Кременчуцкий Г.Н. Роль микроэкологии организма человека и принципы её коррекции / Г.Н. Кременчуцкий, С.А. Рыженко, С.И. Вальчук. – Днепропетровск: Пороги, 2003. – 230 с.
4. Методи виділення та ідентифікації грампозитивних каталазонегативних коків: метод рекомендації / Г.Н. Кременчуцкий, Л.Г. Юргель, О.В. Шарун, Д.О. Степанський [та ін.]. – Киев, 2009. – 19 с.
5. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов / В.И. Брилис, Т.А. Брилене, Х.П. Ленцнер, А.А. Ленцнер // Лаб. дело. – 1986. – № 4. – С. 210-212.
6. Пробиотики: сравнительная характеристика моно и поликомпонентных препаратов / В.А. Нес- числяев, Я.В. Долгих, Е.В. Орлова, К.А. Лыско [и др.] // Сибир. мед. журнал. – 2011. – Т. 26, № 2, вып. 2. – С. 68-70.
7. Степанський Д.О. Доклінічне вивчення властивостей аутосимбіонтів людини *A. viridans* / Д.О. Степанський, Г.Н. Кременчуцький, І.П. Кошова // Медицинские перспективы. – 2016. – Т. XXI, № 2. – С. 87-93.
8. Gibson G.R. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics / G.R. Gibson, M.B. Roberfroid // G. Nutr. – 1995. – Vol. 125. – P. 140-1412.
9. Guntunen M.K. Adherence of probiotic, bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection / M.K. Guntunen, P.V. Kirjavainen A.C. Ouwehand // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2001. – Vol. 8, N 2. – P. 293-296.
10. Hori K. Bacterial adhesion: From mechanism to control / K. Hori, S. Matsumoto // Biochemical Engineering J. – 2010. – Vol. 48. – P. 424-434.

REFERENCES

1. Baranovskiy AYu, Kondrashina EA. [Intestinal dysbiosis]. Piter, 3-e izd. 2008;240. Russian.
2. Kremenchutskiy GN. [Biological features of A-bacterin]. Medicini perspektivi. 2001;6(3):90-97. Russian.
3. Kremenchutskiy GN, Ryzhenko SA, Val'chuk SI. [Role of microecology of the human body and principles of its correction]. Dnepropetrovsk, Porogi. 2003;230. Russian.
4. Kremenchutskiy GN, Yurgel' LG, Sharun OV, Stepan'skiy DO. [Methods for isolation and identification of Gram-positive catalase negative cocci: guidelines]. Kiev. 2009;19. Ukrainian.
5. Brilis VI, Brilene TA, Lentsner KhP, Lentsner AA. [Methods of studying the adhesive process of microorganisms]. Lab. delo. 1986;4:210-2. Russian.
6. Neschislyayev VA, Dolgikh YaV, Orlova EV, Lysko KA. [Probiotics: comparative characteristics of mono and multicomponent drugs]. Sibir. med. Zhurnal. 2011;26(2):68-70. Russian.
7. Stepan'skiy DO, Kremenchut'skiy GN, Koshova IP. [Preclinical study of the properties of human self symbionts *A. viridans*]. Medicini perspektivi. 2016;21(2):87-93. Ukrainian.
8. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. G. Nutr. 1995;125:140-1412.
9. Guntunen MK, Kirjavainen PV, Ouwehand AS. Adherence of probiotic, bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during rotavirus infection. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2001;8(2):293-6.
10. Hori K, Matsumoto S. Bacterial adhesion: From mechanism to control. Biochemical Engineering Journal. 2010;48:424-34.

Стаття надійшла до редакції
06.09.2016



УДК 616.831-006-036:612.017

**Т.В. Шинкаренко,
І.С. Шпонька**

АНАЛІЗ P53-ІМУНОРЕАКТИВНОСТІ В АСТРОЦИТАРНИХ ПУХЛИНАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра патологічної анатомії і судової медицини
(зав. – д. мед. н., проф. І.С. Шпонька)
вул. Дзержинського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine
Dzerzhinsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: Timash3061990@gmail.com

Ключові слова: пухлина головного мозку, імуногістохімія, діагностика, p53, Ki-67
Key words: brain tumor, immunohistochemistry, diagnostics, p53, Ki-67

Реферат. Аналіз p53-імунореактивності в астроцитарних опухлях головного мозгу. Шинкаренко Т.В., Шпонька І.С. P53 – антионкоген, мутації которого часто зустрічаються в опухольових клітках людини, що приводить до надвисловлення відповідного білка, який може бути виявлений за допомогою імуногістохімії. Дослідження, присвячені можливостям використання цього методу, надіслали суперечливі результати. Авторами досліджено особливості висловлення протеїна p53 в астроцитарних опухлях головного мозгу різної ступені злоякісності (пілоцитарних, дифузних, анапластичних астроцитом, гліобластомах), а також проаналізували зв'язок рівня висловлення p53 опухольовими клітками з клінічними параметрами та індексом проліферації. Було досліджено операційний матеріал 52 пацієнтів з діагнозом астроцитарних опухольових головного мозгу. При імуногістохімічному дослідженні були використані первинні антитіла проти p53 та Ki-67. Для кожного маркера підраховували відсоток імунореактивних кліток з урахуванням статусу 1000 опухольових кліток, використовуючи пакет програмного забезпечення ImageJ 1,47v. Статистичну значимість різниці результатів в групах досліджуваних опухольових було перевірено за допомогою тесту Фішера; з метою визначення сили зв'язку між показателями використовувався коефіцієнт кореляції Спірмана. p53-імунореактивні опухольові клітки були виявлені в 25% (1/4) пілоцитарних астроцитом, 33,3% (2/6) дифузних астроцитом, 53,8% (7/13) анапластичних астроцитом, 58,6% (17/29) гліобластом. Висока частка p53-імунореактивних кліток (>30%) спостерігалась тільки в гліобластомах. p53-імунореактивність опухольових не показала залежності від віку, статі пацієнтів та рівня злоякісності за ВОЗ ($p > 0,05$). Коефіцієнт кореляції Спірмана між відносними кількостями ki-67- та p53-імунореактивних ядер показав слабку пряму кореляцію (0,023), яка однак не була статистично достовірною ($p > 0,05$). Рівень p53-імунореактивності – критерій, не залежний від віку, статі хворих, Grade за ВОЗ та проліферативної активності ($p > 0,05$). Залежність між відносними кількостями ki-67 та p53-реактивних ядер слабка пряма статистично незначима ($p > 0,05$).

Abstract. Analysis of p53- immunoreactivity in astrocytic brain tumors. Shinkarenko T.V., Shpon'ka I.S. P53 is an antioncogene with the frequently occurred mutations in human tumor cells, leading to corresponding protein overexpression which can be detected by immunohistochemistry. Researches dedicated to the investigation of possibilities of using this technique gave controversial results. The authors investigated features of p53 protein expression in astrocytic brain tumors with different degrees of malignancy. Analyzed the relationship of the expression level of p53 by tumor cells with clinical parameters and Ki-67 proliferation index (PI) as well. Tissues were collected from 52 cases with diagnosed astrocytic brain tumors. The sections were immunohistochemically stained with p53 and Ki-67. For each marker, 1000 tumor cells were counted and the ratio of positive tumor cells was calculated using software package ImageJ 1,47v. In normal brain tissue p53- expression was not identified. p53-immunoreactive tumor cells were detected in 25% (1/4) pilocytic astrocytomas, 33.3% (2/6) of diffuse astrocytomas, 53.8% (7/13) anaplastic astrocytomas, 58.6% (17/29) glioblastomas. A high proportion of p53-immunoreactive cells (> 30%) was observed only in glioblastomas. The level of p53-immunoreactivity was not related to the age, gender and Grade WHO ($p > 0,05$). Spearman correlation coefficient between the relative quantity of ki-67- and p53-immunoreactive nuclei showed weak direct correlation (0.023), but the one was not statistically significant ($p > 0,05$). The level of p53-immunoreactivity is not dependent from age and sex of patients, Grade (WHO) and proliferative activity ($p > 0,05$) but the high level of p53-immunoreactive cells (>30%) is found in glioblastoma specimens only, that may be due to the accumulation of mutations in DNA of tumor cells. There is insignificant weak relationship between relative quantities of ki-67- and p53-immunoreactive tumor cells ($p > 0,05$).

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи «Патоморфологічна діагностика та прогноз перебігу новоутворень різних локалізацій з урахуванням маркерів біологічних властивостей» (номер держреєстрації 0112U006965).

p53 – білок-супресор пухлинного росту з масою 43,7 кДа, кодується геном TP53, розташованому в локусі 17p13.1. У випадку незначного ушкодження ДНК p53 стимулює її репарацію, призупиняє поділ клітини, а при неможливості відновлення структури ДНК запускає механізми апоптозу. Ці дії запобігають накопиченню помилок і таким чином блокують онкогенез. Більшість TP53-мутацій – місенс-мутації в екзонах 5–8 домену зв'язування ДНК призводять до збільшення експресії протеїну p53 із втратою частини його властивостей, що у свою чергу відзначається порушеннями адаптації клітини та репарації ДНК, накопиченнями протоонкогенних мутацій з пришвидшенням онкогенезу.

Деградація протеїну p53 стимулюється убіквітін лігазою MDM2 та її гомологом MDMX [11]. Також непрямий вплив (через MDM2) на тривалість існування протеїну має інгібітор клітинного циклу ARF [5]. Дикий тип p53 існує в ядрі з середнім терміном напіврозпаду 6-30 хв у різних тканинах, який збільшується при клітинному стресі [7].

У базі мутацій TP53 налічується більше 45000 мутацій відповідного гена, частина з них характерна для гліом [6]. Для виявлення мутацій TP53 використовуються методи молекулярного аналізу. E. Gillet et al. [10], H. Takami et al. [8] показали значну позитивну кореляцію місенс-мутацій гена TP53 та визначеного імуногістохімічним методом рівнем експресії протеїну p53, зокрема у гліомах головного мозку, що дозволяє використовувати більш дешевий метод імуногістохімічного аналізу. Однак треба враховувати неідентичність мутації гена від надекспресії протеїну: полімеразна ланцюгова реакція встановлює всі мутації (які можуть призводити не тільки до підвищення кількості p53 у клітинах), а імуногістохімічне дослідження може виявити підвищення експресії незміненого (дикого) поліпептиду у випадках розладів епігенетичної регуляції нормального гена – змін концентрації регулюючих протеїнів (наприклад MDM2, MDMX, чи ARF), тому що найбільш часто вживаний клон для імуногістохімічного аналізу p53-імунореактивності (DO-7) виявляє і дикий, і мутантний поліпептид [8].

Хоча p53-імунореактивність, на відміну від мутацій TP53, зустрічається і при деяких захворюваннях, що супроводжуються реактивними змінами глії (гліозі) [7], наявність вираженої p53-імунореактивності дозволяє відрізнити гліому та непухлинні процеси, а рівень експресії, вищий за 10%, частіше зустрічається в дифузних, анапластичних астроцитомах і вторинних гліобластомах (ступені злоякості II, III і IV за ВООЗ відповідно) порівняно з пілоцитарними астроцитомами (ступінь злоякості I за ВООЗ) та первинними гліобластомами, що корелює з даними про частоту мутацій TP53 у відповідних пухлинах. Відомо, що мутація гена TP53 негативно корелює з тривалістю життя пацієнтів, хворих на гліоми [3].

Мутація TP53 у статевих клітинах та на ранніх етапах ембріогенезу пов'язана з виникненням спадкового захворювання – синдрому Лі-Фраумені, що характеризується розвитком у дитячому віці остеосарком, м'якотканинних сарком, пухлин ЦНС, а також раку молочної залози і м'якотканинних сарком у дорослих. Діагностика цього синдрому базується на виявленні клінічних ознак, але тільки в 70% хворих підтверджується за допомогою молекулярного аналізу гена TP53. При цьому синдромі мутації супроводжуються підвищенням рівня протеїну p53, що виявляється імуногістохімічно навіть у немалігнізованих тканинах [4].

Подальший розвиток таргетної терапії гліобластом може бути пов'язаний не тільки з антиангіогенним бевацизумабом, що блокує фактор росту ендотелію судин VEGF, а й зі створенням препарату, що реактивує p53.

Мета роботи – дослідити особливості експресії протеїну p53 в астроцитарних пухлинах головного мозку різного ступеня злоякості.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліджено 52 зразки пухлин астроцитарного походження, які було отримано шляхом біопсії або оперативного втручання переважно в нейрохірургічному відділенні ДОКБМ та підлягали імуногістохімічному дослідженню в морфологічному відділі лікувально-діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» (м. Дніпропетровськ) протягом 2006-2015 рр. Гістологічний діагноз був встановлений, спираючись на сучасні гістологічні та імуногістохімічні критерії [12]. Клініко-нозологічна характеристика відібраних зразків наведена в таблиці 1.

Розподіл астроцитом за клінічними показниками та нозологіями (n, %)

Критерій	Кількість всіх випадків, (n)	%
Стать		
Чоловіча	27	51,9
Жіноча	25	48,1
Вік		
<50	34	65,4
>50	18	34,6
Гемісфера		
Ліва	8	17,8
Права	16	35,6
Невідомо	25	55,6
Локалізація		
Лобна	9	20,0
Скоропева	7	15,6
Тім'яна	2	4,4
Потилична	1	2,2
2 частки	7	15,6
Стовбур	1	2,2
Невідомо	25	55,6
Гістологічний діагноз		
Пілоцитарна астроцитома (Grade I*)	4	7,7
Дифузна астроцитома (Grade II)	6	11,5
Анапластична астроцитома (Grade III)	13	25
Гліобластома (Grade IV)	29	55,8
Всього	52	100%

Примітка. * – тут і далі за ВООЗ [23].

Імуногістохімічний метод. Імуногістохімічне дослідження проводилось згідно з протоколами компанії TermoScientific (TS), (США): для визначення експресії p53 (клон sp-5, р. 1:200 (TS,США)) та Ki-67 (клон sp6, р. 1:400 (TS,США)) у зрізах завтовшки 4 мкм використовували систему візуалізації Lab Vision Quanto (TS, США) з виявленням білкового ланцюга за допомогою DAB Quanto Chromogen (TS, США).

Морфометричний метод. Дослідження включало підрахунок кількості позитивно та негативно забарвлених ядер клітин пухлини, виключаючи ядра нейронів, макрофагів та клітин ендотелію, у зонах найбільшої щільності інтрануклеарної реакції трьома незалежними досвідченими патоморфологами. Визначали відносну кількість Ki-67 (індекс проліферації) та p53-імунореактивних гліомоцитів. При відносній кількості p53-імунореактивних ядер більше 10% робили висновок про позитивність пухлини за маркером p53 (p53-імунопозитивність).

Для аналізу цифрових фотографій «гарячих» зон та найточнішого підрахунку ядер були отримані зображення за допомогою камери ZEISS AxioCam 105 color на світловому мікроскопі Axio Scope.A1 при збільшенні об'єктиву ×40. Кожний зразок був ілюстрований 1-4 зображеннями з найбільшою щільністю імунореактивних пухлинних клітин. Для підрахунку клітин використовувався ImageJ 1.49v з його plug-іном PointPicker. Визначали відносну кількість Ki-67 (індекс проліферації) та p53-імунореактивних гліомоцитів. Серед отриманих результатів обирався найбільший [2].

Статистичний аналіз був проведений за допомогою онлайн-сервісу <http://medstatistic.ru/>. Статистичну значущість відмінності результатів у групах досліджуваних пухлин було перевірено за допомогою теста Фішера, з метою визначення сили зв'язку між показниками використовувався коефіцієнт кореляції Спірмана. Значення $p < 0,05$ було прийнято статистично значущим [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нормальна тканина головного мозку показала експресію p53 у незначній кількості ядер (до 0,5%). В якості внутрішнього позитивного контролю було використано p53-імунореактивність частини ядер ендотеліальних клітин (рис. 1 А-В). Типовим для астроцитарних пухлин з дифузним ростом (II-IV рівнів злоякісності за ВООЗ) була інфільтрація p53-негативної нормальної мозкової тканини p53-імунопозитивними пухлинними клітинами з більшими ядрами (рис. 1 С), тому частка p53-імунореактивних клітин

у пухлинах астроцитарного походження була неоднаковою в полях зору різних частин зразку – від повної відсутності до 83,2% (рис. 1 D). Ділянки навколо некротизованої тканини у гліобlastомах за відносною кількістю p53-імунореактивних пухлинних клітин суттєво не відрізнялися від інших частин пухлини, що аналогічно спостереженням за Ki67-імунореактивністю, яка відображає проліферативну активність.

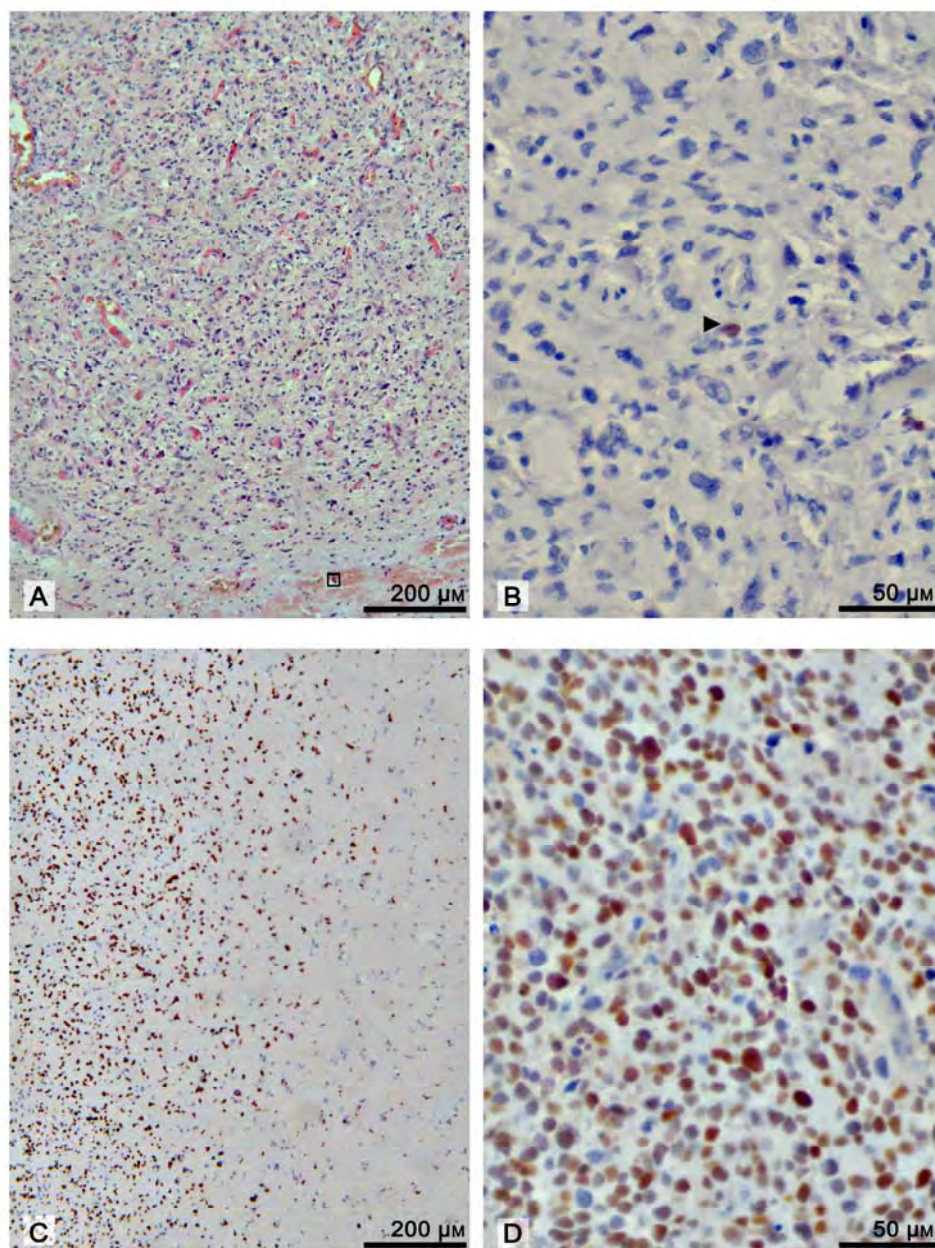


Рис. 1. А-В, Гліобlastома_{WHO2007}. А (г-е), велика щільність клітин, судин переважно дрібного калібру, ділянки крововиливів (□), В (той же випадок, велике збільшення, p53), одиничні ендотеліальні клітини з ядерною імунореактивністю (►). С, Анапластична астроцитома_{WHO2007} (p53), межа пухлини: значна щільність імунореактивних клітин у центральній частині пухлини (ліворуч), інфільтрація одиничними імунореактивними клітинами мозкової тканини (праворуч). D, Гліобlastома_{WHO2007} (велике збільшення, p53) відсоток імунореактивних ядер у цьому випадку – 83,2%

Аналіз p53-імунопозитивності поданий у таблиці 2. Співвідношення чоловіків і жінок серед хворих на астроцитому дорівнювало 1,08:1, середній вік становив 41,0 (діапазон 9-72) рік. При аналізі за статтю та віком була продемонстрована рівність частоти зустрічаємості p53-імунопозитивних астроцитарних пухлин, а також окремо гліобластом, у пацієнтів чоловічої і жіночої статі, пацієнтів молодого і похилого віку ($p > 0,05$).

p53-позитивність пухлини була зафіксована у 25% (1/4) пілоцитарних астроцитом, 33,3% (2/6) дифузних астроцитом, 53,8% (7/13) анапластичних астроцитом, 58,6% (17/29) гліобластом. Статистично вагомої залежності діагнозу від p53-імунопозитивності не зафіксовано ($p > 0,05$).

Усі p53-імунопозитивні зразки ми розподілили на 2 групи: 1) відносна кількість імунореактивних клітин від 10 до 30% та 2) відносна кількість імунореактивних клітин більше 30%. Перша група була представлена пухлинами всіх рівней злоякісності, а друга – тільки гліобластомами.

Зразок гігантоклітинної гліобластоми був p53-позитивним, при цьому переважна більшість багатоядерних гігантських клітин містила тільки p53-реактивні ядра, незначна частина подібних багатоядерних клітин мала тільки p53-негативні ядра; клітини, які б містили p53-реактивні і p53-негативні ядра, не виявлялися.

Таблиця 2

Аналіз p53-імунореактивності астроцитарних пухлин головного мозку за клініко-морфологічними ознаками (n, %, p)

	Стать		Вік		Ступінь злоякісності за ВООЗ			
	Ч	Ж	<50	≥50	I	II	III	IV
p53 «-» (n=14)	13 48,1%	12 48%	17 50%	8 44,4%	3 75%	4 66,7%	6 46,2%	12 41,4%
p53 «+» (n=31)	14 51,9%	13 52%	17 50%	10 55,6%	1 25%	2 33,3%	7 53,8%	17 58,6%
Всього (n=52)	27 100%	25 100%	34 100%	18 100%	4 100%	6 100%	13 100%	29 100%
p	p > 0,05		p > 0,05		p _{I,II} > 0,05 p _{I,II,III} > 0,05 p _{I,II,III,IV} > 0,05			

Примітка. Відмінність статистично значуща при $p < 0,05$.

Коефіцієнт кореляції Спірмана між відносною кількістю Ki-67- та p53-імунореактивних ядер показав слабку пряму кореляцію (0,023), що однак не була статистично достовірною ($p > 0,05$).

Співвідношення чоловіків і жінок у нашому дослідженні відповідає епідеміологічним даним про гендерну рівність у захворюваності на астроцитому. Менший середній вік хворих можна пояснити малою кількістю випадків та наявністю переважно матеріалу, отриманого при оперативних втручаннях, які доцільніші при лікуванні пацієнтів більш молодого віку.

ВИСНОВКИ

1. p53-імунопозитивність астроцитарних пухлин головного мозку не залежить від віку, статі пацієнтів, рівня злоякісності за ВООЗ та проліферативної активності ($p > 0,05$). При діагности-

ці пухлин астроцитарного походження слід враховувати, що висока відносна кількість імунореактивних клітин (>30%) спостерігається тільки у гліобластомах, у той час, як в інших пухлинах відповідна відносна кількість становить не вище 30%.

2. Не виявлено статистично вагомого зв'язку між відносними кількостями ki-67- та p53-імунореактивних ядер ($p > 0,05$).

Перспективи подальших розробок.

З метою удосконалення діагностики гліальних пухлин головного мозку необхідні подальші дослідження, присвячені вивченню різноманітних клініко-морфологічних, у тому числі ІГХ характеристик, їхнього взаємозв'язку та визначенню можливостей використання у щоденній лікарській практиці.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов. – Киев, 2006. – 558 с.
2. Пославська О.В. Методологія використання програмного забезпечення для аналізу цифрових мікрофотографій на базі курсу патоморфології з метою підвищення професійного рівня студентів і науковців / О.В. Пославська // *Morphologia*.-2015.-Т. 9, № 3.- С. 122-126.
3. Apoptosis therapy in cancer: the first single-molecule co-activating p53 and the translocator protein in glioblastoma / S. Daniele, S. Taliani, E. Da Pozzo [et al.] // *Scientific reports*. – 2014. – Т. 4.
4. Expression of p53, epidermal growth factor receptor, Ki-67 and O6-methylguanine-DNA methyltransferase in human gliomas / X. Hu, W. Miao, Y. Zou [et al.] // *Oncology letters*. – 2013. – Vol. 6, N 1. – P. 130-134.
5. Ganguly A. Li-Fraumeni Syndrome / A. Ganguly, Z. Chen // *Molecular Pathology in Clinical Practice*. – Switzerland: Springer International Publishing, 2016. – С. 377-383.
6. Kruiswijk F. p53 in survival, death and metabolic health: a lifeguard with a licence to kill / F. Kruiswijk, C. F. Labuschagne, K.H. Vousden // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2015. – Vol. 16, N 7. – P. 393-405.
7. Leroy B. TP53 mutations in human cancer: database reassessment and prospects for the next decade / B. Leroy, M. Anderson, T. Soussi // *Human Mutation*. – 2014. – Vol. 35, N 6. – P. 672-688.
8. Nuclear interactor of ARF and Mdm2 regulates multiple pathways to activate p53 / S. M. Reed, J. Hagen, V. S. Tompkins [et al.] // *Cell Cycle*. – 2014. – Vol. 13, N 8. – P. 1288-1298.
9. Revisiting TP53 mutations and immunohistochemistry – a comparative study in 157 diffuse gliomas / H. Takami, A. Yoshida, S. Fukushima [et al.] // *Brain Pathology*. – 2015. – Vol. 25, N 3. – P. 256-265.
10. Tanboon J. The Diagnostic use of immunohistochemical surrogates for signature molecular genetic alterations in gliomas / J. Tanboon, E. A. Williams, D. N. Louis // *J. Neuropathol. & Experim. Neurology*. – 2016. – Vol. 75, N 1. – P. 4-18.
11. Transcriptional control of human p53-regulated genes / T. Riley, E. Sontag, P. Chen [et al.] // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2008. – Vol. 9, N 5. – P. 402-412.
12. WHO Classification of tumours of the central nervous system / D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler [et al.]. – 4-е изд. – Lyon: IARC, 2007. – 312 p.

REFERENCES

1. Antomonov M. [Mathematical processing and analysis of medical and biological data.] Kyiv: FMD. 2006;558. Russian.
2. Poslavska OV. [Methodology for the use of software for the analysis of digital micrographs on the base of pathomorphology course in order to increase the professional level of students and scientists]. *Morphologia*. 2015;9(3):122-6. Ukrainian.
3. Daniele S, Taliani S, Da Pozzo E et al. Apoptosis therapy in cancer: the first single-molecule co-activating p53 and the translocator protein in glioblastoma. *Scientific reports*. 2014 Apr 23;4. doi:10.1038/srep04749.
4. Hu X, Miao W, Zou Y, et al. Expression of p53, epidermal growth factor receptor, Ki-67 and O6-methylguanine-DNA methyltransferase in human gliomas. *Oncology letters*. 2013 Jul 1;6(1):130-4. doi:10.3892/ol.2013.1317.
5. Ganguly A, Chen Z. Li-Fraumeni Syndrome. In *Molecular Pathology in Clinical Practice* 2016 (pp. 377-383). Springer International Publishing.
6. Kruiswijk F, Labuschagne CF, Vousden KH. p53 in survival, death and metabolic health: a lifeguard with a licence to kill. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2015 Jul 1;16(7):393-405. doi:10.1038/nrm4007.
7. Leroy B, Anderson M, Soussi T. TP53 mutations in human cancer: database reassessment and prospects for the next decade. *Human mutation*. 2014 Jun 1;35(6):672-88. doi:10.1002/humu.22552.
8. Reed SM, Hagen J, Tompkins VS et al. Nuclear interactor of ARF and Mdm2 regulates multiple pathways to activate p53. *Cell cycle*. 2014 Apr 15;13(8):1288-98. doi:10.4161/cc.28202.
9. Takami H, Yoshida A, Fukushima S et al. Revisiting TP53 mutations and immunohistochemistry – a comparative study in 157 diffuse gliomas. *Brain Pathology*. 2015 May 1;25(3):256-65. doi:10.1111/bpa.12173.
10. Tanboon J, Williams EA, Louis DN. The Diagnostic use of immunohistochemical surrogates for signature molecular genetic alterations in gliomas. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2016 Jan 1;75(1):4-18. doi:10.1093/jnen/nlv009.
11. Riley T, Sontag E, Chen P, Levine A. Transcriptional control of human p53-regulated genes. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2008 May 1;9(5):402-12. doi:10.1038/nrm2395.
12. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds) (2007) WHO Classification of tumours of the central nervous system. IARC, Lyon.

Стаття надійшла до редакції
10.10.2016



УДК 616.311.2-002.1-031.81-036.1-085

И.С. Машенко *,
Н.Б. Кузник **,
А.А. Шостенко **

**ТАКТИКА ЭТАПНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ОБОСТРИВШЕГОСЯ ХРОНИЧЕСКОГО
ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО КАТАРАЛЬНОГО
ГИНГИВИТА**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» *
кафедра хирургической стоматологии, имплантологии и пародонтологии
(зав. – к. мед. н. Н.Г. Идашкина)
ул. Дзержинского, 9, Днепр, 49044, Украина

ГУ «Буковинский государственный медицинский университет» **
кафедра ортопедической стоматологии
(зав. – к. мед. н. Н.Б. Кузник)

Театральная пл., 2, Черновцы, 58002, Украина
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine» *
Oral surgery, implantology and periodontology department
Dzerzhinsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: gudaryan@list.ru

SE «Bukovinian state medical university» **
Department of prosthetic dentistry
Theatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine
e-mail: office@bsmu.edu.ua

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, катаральный гингивит, микробиоценоз
Key words: generalized periodontitis, catarrhal gingivitis, microbiocenosis

Реферат. Тактика етапного лікування загострення хронічного генералізованого катарального гінгівіту. Машенко І.С., Кузник Н.Б., Шостенко А.А. У статті представлені результати порівняльного вивчення особливостей мікробіоценозу ясенних тканин та місцевого імунітету в 60 хворих з хронічним та загостреним перебігом генералізованого катарального гінгівіту. Виявлено, що у хворих із загостреним перебігом генералізованого катарального гінгівіту більш суттєві відмінності в показниках місцевого гуморального імунітету порівняно з групою пацієнтів з хронічним проявом захворювання, які характеризувалися великим зниженням рівнів sIgA і IgM та, меншою мірою, підвищенням IgG. Встановлено, що умовно - патогенна стрептококова мікрофлора посідає провідне місце в етіології хронічного генералізованого катарального гінгівіту, а у формуванні загострень запальних явищ в ясенній тканині домінуюча роль належить стафілококам та грибам роду Кандида.

Abstract. Tactics of staged treatment of exacerbated chronic generalized catarrhal gingivitis. Mashchenko I.S., Kuznyak N.B., Shostenko AA. The paper presents the results of a comparative study of features of gingival tissues microbiocenosis and local immunity in 60 patients with chronic and exacerbated chronic generalized catarrhal gingivitis. We found that in patients with exacerbated generalized catarrhal gingivitis there exist more significant differences in terms of local humoral immunity as compared with a group of patients with chronic manifestation of the disease, characterized by a large decrease in levels of sIgA and IgM and to a lesser extent, an increase in IgG. It was established that conditionally-pathogenic streptococcal microflora leads in the etiology of chronic generalized catarrhal gingivitis and staphylococcus and fungi of the genus Candida play the dominant role in formation of exacerbations of inflammation in the gingival tissue.

Широкое распространение генерализованного катарального гингивита среди населения, особенно молодого возраста, рост количества случаев его продолжительного течения с частыми обострениями воспалительного процесса в десневой ткани и недостаточно эффективное лечение представляют важную, до конца нерешенную, проблему в современной научной и практической стоматологии [1, 3].

Сегодняшние трудности комплексного лечения заболевания связаны с многогранностью

звеньев и механизмов, включенных в патологический процесс, который формируется в десневой ткани. В рамках проблемы генерализованного катарального гингивита следует признать, что изменения биоценоза зубодесневой щели и нарушения локального иммунитета определяют условия для развития заболевания и последующего его клинического проявления [5, 8].

Проведенные в последнее время многочисленные исследования доказывают, что персистирующая условно-патогенная инфекция

является ведущим этиологическим фактором, инициирующим и поддерживающим воспалительный процесс в десневой ткани [4, 7]. Отмечено также, что указанные бактериальные агенты не оставляют после себя стойкого иммунитета, поэтому даже после успешно завершённой антибактериальной терапии и полной реабилитации у больных генерализованным катаральным гингивитом очень высокий риск повторной реинфекции и рецидивов заболевания. Практически нарушения нормобиоза десневых тканей возникают на фоне вторичного иммунодефицитного состояния, провоцируют его дальнейшее развитие и усугубляют дальнейшее течение заболевания.

Исходя из вышеизложенного, достижение эффективных и стабильных результатов лечения генерализованного катарального гингивита возможно только при условии нормализации биоценоза тканей десны и коррекции иммунитета в сторону его восстановления.

Перспективным методом ликвидации дисбактериоза может быть использование антибактериальных средств в комбинации с пробиотиком биоспорином. Отсутствие опыта по их применению у больных генерализованным катаральным гингивитом диктует необходимость четких рекомендаций по их использованию. Необходимо решить также вопрос: на каком этапе проводить иммунокорректирующую терапию, особенно у больных с обострившимся течением заболевания, а также определить сроки повторного (профилактического) назначения иммуномодулирующих препаратов.

Цель исследования – повышение эффективности комплексного лечения обострившегося хронического генерализованного катарального гингивита путем этапного использования профессиональных гигиенических мероприятий, этиотропных средств и иммунокорректирующей терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование были включены 60 пациентов с диагнозом обострившийся хронический генерализованный катаральный гингивит. Для выполнения работы подбирались лица молодого возраста (от 18 до 28 лет). Соотношение отобранных мужчин и женщин было примерно равным. Объектом исследования являлись пациенты, не страдающие другими сопутствующими заболеваниями.

Диагностика обострившегося хронического генерализованного катарального гингивита основывались на общепринятых клинических и рентгенологических данных. Всем больным

проводилось идентичное клиническое обследование, включающее выяснение жалоб, сбор анамнеза, визуальную и инструментальную оценку стоматологического статуса.

Наряду с общеклиническим обследованием в работе использовалась стандартная цифровая ортопантомография с последующим изучением полученных снимков на персональном компьютере для более объективной оценки состояния костных тканей альвеолярных отростков в области межзубных перегородок.

Определение гигиенического состояния полости рта осуществлялось по методу Green-Wermillion, а активность воспалительного процесса в десневой ткани согласно изменению индекса кровоточивости Мюлеманна (Muhlemann HR) и папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (ПМА) [2].

В работе использовалась стандартная ортопантомография на визиографе для более объективной оценки состояния костных межзубных перегородок.

Для определения биоценоза десневых тканей использовали классический метод бактериального культивирования с определением количественного и видового состава микрофлоры. Микробиологическим исследованиям подвергался материал, взятый из зубодесневой борозды после трехкратного ополаскивания полости рта дистиллированной водой. Посев материала с целью изолирования колонии осуществляли секторальным методом на Чашке Петри с 5%-ным сердечно-мозговым гелий-агаром, приготовленным на основе Brain Heart Agar. Данная среда содержит в своем составе факторы роста гемин и липадион и является универсальным для роста большинства анаэробных и аэробных бактерий. Культивирование анаэробных культур бактерий проведено в анаэрокате. Биохимическую идентификацию чистых культур анаэробных бактерий проводили с помощью тест-систем фарсин АРІ (Франция) Ruche (Германия) по стандартной методике, согласно инструкциям производителя.

Изолирование колоний дрожжеподобных грибов в аэробных условиях получали, используя среду Сабуро.

При поступлении на лечение и в процессе динамического наблюдения у всех пациентов оценивался секреторный гуморальный иммунный статус независимо от периода заболевания (хроническое течение или обострение).

Субстратом для лабораторного исследования служила смешанная нестимулированная слюна, которую собирали утром натощак в мерные пробирки, центрифугировали при 3000 об. мин в

течение 20 минут. В недостаточной жидкости определяли содержание иммуноглобулинов: sIgA, Ig A, Ig G. Количество иммуноглобулинов выражали в г/л. Концентрацию иммуноглобулинов в ротовой жидкости определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по G. Mancini [6]. Определение секреторного иммуноглобулина проводили с помощью иммуноферментного анализа с использованием моноспецифической сыворотки против названного иммуноглобулина.

На основании данных клинического обследования и в соответствии с поставленной целью больные были распределены на основную (32 чел.) группу и группу сравнения (28 чел.), идентичные по возрасту, полу и длительности заболевания.

Больные группы сравнения (1 группа) получали общепринятое лечение: стандартную антибактериальную терапию (местно использовали 2% раствор хлоргексидина) наряду с традиционными профессиональными мероприятиями и курсом иммунокоррекции интерфероновым препаратом ликолипидом в дозировке 1 табл. в сутки, на протяжении 10 дней. В отдаленном периоде (через 3-6 месяцев после окончания терапии) в случаях клинических рецидивов воспалительного процесса в десневой ткани проводился анализ состояния биоценоза и местной секреторной иммунореактивности у этих пациентов с последующим лечением по разработанной схеме.

Больным основной группы (2 группы) изначально была проведена терапия в соответствии с разработанным нами методом.

В ходе первого этапа лечения всем пациентам основной группы осуществлялись профессиональные гигиенические мероприятия. После устранения зубных отложений проводили обработку участков механических вмешательств 0,2% раствором хлоргексидина (Гексоралом). После этих процедур на зону поражения десневых тканей наносили гелевую форму «Парагель» – асептический гель для десен, который содержит – 0,2% хлоргексидина биглюканата и вытяжку корня калгана. Благодаря хорошим адгезивным свойствам Парагель фиксируется на поверхности десен до 24 часов, для подавления грибковой микрофлоры и восстановления нормобиоза десневых тканей на первом этапе лечения обострившегося хронического генерализованного катарального гингивита пациентам назначали Биоспорин перорально по 2 раза в день за 30 минут до еды.

В качестве противовоспалительной терапии больным основной группы дополнительно

назначали Нимесил, по дозе в сутки, на протяжении первых 3 дней. Иммунологические препараты на первом этапе лечения не использовались, ввиду их неадекватного корректирующего воздействия на процессы. Отказ от их использования базировался на результатах иммунологических исследований, проведенных в контрольной группе сравнения.

Второй этап лечения у больных основной группы начинался после ликвидации активного воспалительного процесса в десневых тканях и включал общую иммунотерапию ликолипидом, в дозе 1 мг в сутки по схеме один раз в день, на протяжении 10 дней.

Третий завершающий этап включал профилактику рецидивов заболевания в отдаленном периоде после лечения путем проведения по показаниям профессиональных гигиенических мероприятий и повторного курса общей или локальной иммунокорректирующей терапии. Выбор способа иммунотерапии проводили в зависимости от клинико-лабораторных данных и клинического состояния десневых тканей. Больным с возобновившимся процессом, который характеризовался хроническим вялотекущим течением, общая иммунокоррекция ликолипидом проводилась на фоне сокращения до 5-6 дней курса антибактериальных препаратов (Парагелем, Биоспорином). Необходимость проведения предварительной иммунокоррекции на третьем этапе у больных с интактными тканями пародонта возникала в результате выявления у них лабораторными исследованиями некоторого ухудшения со стороны иммунологических показателей по сравнению с таковыми непосредственно после второго этапа комплексного лечения. В этом случае профилактические курсы местной иммунотерапии проводились продолжительностью 6-8 дней. Ликолипид вводили аппликационным методом (1 мг препарата на 30,0 мл физраствора) на смоченном ватным тампоном раствором, продолжительность воздействия от 5 до 10 минут.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью Microsoft Excel для Windows на персональном компьютере с определением величин средней и ошибки средней ($M \pm m$), расчетом t- критерия Стьюдента по стандартной методике. При проверке гипотез использовался уровень значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное клиническое обследование больных основной группы и контрольной группы сравнения до лечения существенных отличий в выраженности объективных показателей,

характеризующих воспалительный процесс в десне, между группами не выявило. Данное обстоятельство являлось весьма важным при сравнительной оценке результатов комплексного лечения обострившегося хронического генерализованного гингивита традиционным (1 группа) и разработанным методом (2 группа) с позиции доказательной медицины.

Индекс гигиены до лечения в среднем составлял у больных 1 группы $2,8 \pm 0,06$, во второй $2,7 \pm 0,06$; индекс кровоточивости соответственно $2,6 \pm 0,2$ и $2,4 \pm 0,18$; папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (ПМА) – $78,7 \pm 0,7\%$ и $79,1 \pm 0,7\%$.

При изучении клинических показателей в динамике отмечен положительный результат комплексного лечения у всех пациентов обеих групп, уже к 3-4 посещению пациенты указывали на улучшение состояния десен. Исчезала болезненность. Во всех группах было выявлено уменьшение кровоточивости, гиперемии и отечности в области десен. Это подтверждалось и уточнялось объективными методами обследования. Однако при сравнении эффективности лечебных мероприятий у 1 и 2 группы установлено запаздывание сроков ликвидации основных клинических симптомов заболевания у пациентов, пролеченных традиционным методом, что подтверждалось увеличением продолжительности лечения (в среднем на $5,9 \pm 0,3$ дня). Наилучший противовоспалительный эффект у больных основной группы достигался за счет дополнительного введения в лечебный комплекс на первом этапе этиотропного препарата биоспорина и противовоспалительного средства Нимесила.

Значение индекса гигиены указывали на хорошее гигиеническое состояние полости рта ($0,5 \pm 0,03$), показатели индекса кровоточивости и ПМА соответствовали норме в группе леченых по разработанной методике и в основном приближались к нулевым значениям у 93,75% больных непосредственно после лечения. В то же время, несмотря на все положительные эффекты в процессе традиционного лечения, по завершении терапии нормализация десневых индексов от исходных наблюдалась у 78,6% больных обострившимся хроническим генерализованным катаральным гингивитом, у остальных отмечено лишь улучшение десневого статуса. Это обстоятельство послужило основанием к продолжению лечения таких пациентов. Дополнительное использование у них Биоспорина, Нимесила и местно Ликопида по разработанной методике на протяжении 7 дней позволило

купировать остаточные воспалительные явления у всех пациентов.

Диспансерные наблюдения в отдаленные сроки продемонстрировали, что результаты комплексной терапии обострившегося генерализованного катарального гингивита, достигнутые использованием отобранных нами лекарственных препаратов, на разных этапах лечения у больных обеих групп на протяжении 6-12 месяцев оставались стабильными. В эти сроки клинические признаки рецидивов заболевания отсутствовали у подавляющего числа пациентов (у 93,8%), случаев резорбции верхушек межзубных перегородок не было.

Наряду с клиническими данными микробиологический мониторинг также продемонстрировал более высокую эффективность разработанной этапной терапии обострившегося хронического генерализованного гингивита по сравнению с традиционной. Так, при проведении бактериологических исследований после проведенного лечения отмечено, что антибактериальный комплекс основной группы способствовал достижению нормализации биоценоза в десневой эконисше у 27 (87,5%) обследованных. Причем у этих пациентов устранение дисбиотических нарушений в зубодесневой борозде совпадало с ликвидацией воспалительных явлений в десневых тканях. У остальных пациентов анализируемой группы по завершении этапного лечения отмечалась выраженная положительная динамика в изменении биоценоза десневых тканей.

В основной группе больных, получавших дополнительно к традиционной антибактериальной терапии пробиотик Биоспорин, выявлено увеличение содержания лактобактерий ($p < 0,05$), бифидобактерий ($p < 0,05$), *str.viridans* ($p < 0,05$), тогда как количество условно-патогенных микроорганизмов имело тенденцию к нормализации (табл. 1). После лечения у 27 (87,5%) пациентов основной группы с выздоровлением полностью исчезли стафилококки, пептострептококки, гемолитические стрептококки, грибы рода Кандида и бактериофаги (табл. 1). У других пациентов основной группы отмечалась также положительная динамика в изменении биоценоза десневых тканей и по завершению лечения, как у названных ранее, микробиологическое состояние десен практически ничем не отличались от такого у здоровых.

В условиях проведения традиционной антибактериальной терапии у больных 1 группы наблюдалось снижение частоты и количества выявления в десневой эконисше патогенных и

условно-патогенных микроорганизмов – стрептококков, стафилококков, бактероидов (табл. 1). Представительство стабилизирующих нормобиоз бактерий лакто- и бифидобактерий, *str.viridans* и *str. sanguis*, напротив, практически не имело тенденции к значительному повышению. Это

обстоятельство послужило основанием для включения в схему терапии пробиотика Биоспорина. После его дополнительного применения у больных 1 группы отмечена нормализация симбиотических микроорганизмов в десневых тканях (табл. 1).

Таблица 1

Микробиоценоз зубодесневой борозды у больных генерализованным катаральным гингивитом с различным клиническим течением

Вид микроорганизмов	Группы исследуемых					
	I группа (n = 32)		II группа (n = 28)		здоровые лица (n=18)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Lactobacillus spp.</i>	17	53,1	11	39,3	18	100
<i>Str. salivarius</i>	14	43,8	15	53,6	4	22,2
<i>Str. sanguis</i>	16	50	10	35,7	2	11,1
<i>Str. haemoliticus</i>	12	37,5	14	50	1	5,6
<i>Str. epidermidis</i>	13	40,6	11	39,3	0	0
<i>Peptostreptococcus</i>	11	34,4	4	14,3	1	5,6
<i>Stf. aureus</i>	2	6,3	11	39,3	1	5,6
<i>Enterobacter</i>	0	0	2	7,1	0	0
<i>Bacteroides spp.</i>	1	3,2	4	14,3	0	0
<i>Fusobacteria spp.</i>	1	3,2	3	10,7	0	0
<i>Candida albicans</i>	1	3,2	10	35,7	0	0

Данные литературы свидетельствуют о значительной роли иммунокомплексной реакции в развитии генерализованного катарального гингивита, что обосновывало использование иммунотерапии как обязательного компонента в лечебных схемах заболевания. Известно, что в момент обострения хронический воспалительный процесс сопровождается усилением местного и общего иммунитета и при этом иммунокорректирующая терапия оказывает меньший лечебный эффект, что подтверждалось нашими клинико-лабораторными исследованиями (табл. 2). Так, у больных группы сравнения (1 группа) использовался ликопид на 1 этапе комплексной терапии совместно с антибактериальной терапией, выявилась депрессия местного иммунитета у больных, даже с ликвидированным в десневой ткани воспалением (табл. 2). Исходя из этого, мы считаем целесообразным проводить иммунотерапию на 2 этапе и последующем для профилактики рецидивов заболевания.

До начала лечения больных обострившимся течением хронического катарального гингивита у

них отмечено увеличение содержания в слюне иммуноглобулинов всех классов (sIgA, IgG, IgM) (табл. 2).

Непосредственно после проведенного комплексного лечения на 1 этапе, напротив, отмечено снижение уровней иммуноглобулинов, особенно sIgA более чем у 71,9% исследуемых, что сказывалось на средних величинах показателей местного иммунитета.

Проведенная иммунокоррекция ликопидом на 2 этапе комплексного лечения больных генерализованным катаральным гингивитом свидетельствовала о благоприятном влиянии на клиническое состояние десен и восстановлении местной гуморальной защиты слизистой оболочки полости рта у 100% пациентов. Во 2 группе больных с обострившимся хроническим катаральным гингивитом непосредственно после лечения, через 6-12 месяцев после проведенного лечения наблюдалась стойкая нормализация sIgA, IgG, IgM, что указывало на купирование процессов воспаления и отсутствие рецидивов заболевания в 96,9% случаев.

**Сравнительная характеристика показателей секреторного иммунитета
в процессе длительного наблюдения у больных с различным течением
генерализованного катарального гингивита (M±m)**

Показатели иммунитета	Группы исследуемых								
	II группа				I группа				контрольная группа
	до лечения	после лечения	через месяц	через год и более	до лечения	после лечения	через месяц	через год и более	
sIgA, (г/л)	0,83±0,02*	0,98±0,14**	1,18±0,16**	1,2±0,2	0,44±0,02**	0,82±0,11**	1,11±0,17**	1,03±0,21**	1,24±0,23
IgG, (Г/л)	0,81±0,02*	0,51±0,02**	0,45±0,02**	0,46±0,02	0,56±0,02**	0,49±0,02**	0,43±0,03**	0,44±0,02**	0,47±0,02
IgM, (г/л)	0,44±0,02**	0,21±0,02**	0,24±0,02**	0,22±0,02	0,19±0,03**	0,18±0,02**	0,21±0,03**	0,2±0,02**	0,23±0,01

Примечания: * p<0,05 по отношению к контрольной группе; ** p<0,05 по отношению к до лечения.

ВЫВОДЫ

1. На первом этапе лечения обострившегося хронического генерализованного гингивита рекомендуется проводить наряду с рациональными профессиональными мероприятиями местную антибактериальную терапию хлоргексидин-содержащими средствами в комбинации с био-спорином. Под их влиянием происходило уменьшение и полное исчезновение потенциальных возбудителей заболевания и нормализация био-ценоза десневой ткани у 87,5% пролеченных.

2. Предлагаемую схему иммунотерапии обострившегося хронического катарального гингивита

рекомендуется осуществлять после устранения активных воспалительных явлений в десневой ткани. Использование ликопида в дозе 1 мг в сутки, на протяжении 10 дней перорально на 2 этапе лечения и в последующем в профилактических целях (местно на других этапах комплексной терапии) позволяет ускорить ликвидацию основных симптомов заболевания в 96,6% непосредственно после иммунокоррекции и стойких клинико-лабораторных результатов на протяжении всего срока диспансерного наблюдения у 100% пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов Н.Н. Причины широкого распространения тяжелых форм воспалительных заболеваний пародонта / Н.Н. Белоусов // Пародонтология. – 2005. - Т. 36, № 3. - С. 26-29.

2. Машенко И.С. Заболевания пародонта / И.С. Машенко. – Днепропетровск: Коло, 2003.-271 с.

3. Цепов Л.М. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Е.А. Михеева. – Москва: МедПресс, 2008. –272 с.

4. Cochran D.L. Inflammation and bone loss in periodontal disease / D.L. Cochran // J. Periodontol. – 2008. – Vol. 79. – P. 1569-1576.

5. Immunological and microbiologic profiles of chronic and aggressive periodontitis subjects / B. Rescala,

W. Rosalem, R.P. Teles, R.G. Fischer [et al.] // J. Periodontol. – 2010. – Vol. 81. – P. 1308-1316.

6. Manchini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Manchini, A.O. Garbonara, S.F. Heremans // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2, N 6. – P. 234-235.

7. Michael P.M. Immunological and Inflammatory Aspects of Periodontal Disease / P.M. Michael // Continuing Education Course. – 2013. - N 2. – P. 1-18.

8. Specific infections as the etiology of destructive periodontal disease: a systematic review / P. Hujoel, L. Zina, J. Cunha-Cruz, R. Lopez // J. Oral. Sci. – 2013. – Vol. 121. – P. 2-6.

REFERENCES

1. Belousov NN. [Causes of widespread of severe inflammatory periodontal disease]. Periodontology 2005;36(3):26-29. Russian.

2. Mashchenko IS. [Periodontal disease]. Dnepropetrovsk: Colo. 2003;271. Russian.

3. Cepov L, Nikolaev A, Mikheeva E. [Diagnosis, treatment and prevention of periodontal disease]. MEDpress. 2008;272. Russian.

4. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. J. Periodontol 2008;79:1569-76.

5. Rescala B, Rosalem W Jr, Teles RP, Fischer RG, Haffajee AD, Socransky SS, Gustafsson A, Figueredo CM. Immunological and microbiologic profiles of chronic and aggressive periodontitis subjects. *J. Periodontol* 2010;81:1308-16.

6. Manchini G, Garbonara A, Heremans S. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*. 1965;2:234-5.

7. Michael PM. Immunological and Inflammatory Aspects of Periodontal Disease. *Continuing Education Course* 2013;2:1-18.

8. Hujoel P, Zina L, Cunha-Cruz J, Lopez R. Specific infections as the etiology of destructive periodontal disease: a systematic review. *Eur J Oral Sci* 2013;121:2-6.

Стаття надійшла до редакції
05.09.2016



УДК 616.314:616.9-036-089.843

**А.А. Гудар'ян,
М.Г. Дробязго,
А.Н. Шамрай**

ОСОБЕННОСТИ НЕПОСРЕДСТВЕННОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ПРИ НАЛИЧИИ ХРОНИЧЕСКИХ ОЧАГОВ ОДОНТОГЕННОЙ ИНФЕКЦИИ

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра хирургической стоматологии, имплантологии и пародонтологии
(зав. – к. мед. н. Н.Г. Идашкина)
ул. Дзержинского, 9, Днепр, 49044, Украина
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Oral surgery, implantology and periodontology department
Dzerzhinsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: gudaryan@list.ru*

Ключевые слова: *денральная имплантация, одонтогенная инфекция, фотодинамическая терапия, остеоинтеграция*

Key words: *dental implantation, odontogenic infection, photodynamic therapy, osseointegration*

Реферат. *Особливості безпосередньої імплантації при наявності хронічних вогнищ одонтогенної інфекції. Гудар'ян О.О., Дробязго М.Г., Шамрай А.Н. У статті представлені результати застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу та ефективність безпосередньої імплантації в 66 пацієнтів із хронічними вогнищами одонтогенних інфекцій у периапікальній ділянці. Мета дослідження – підвищення профілактичних заходів запально-інфекційних ускладнень і оптимізація остеоінтеграційних процесів при безпосередній імплантації після видалення зубів, з периапікальними вогнищами хронічної інфекції. Встановлено, що застосування розробленого медичного комплексу супроводу безпосередньої імплантації, який включає використання місцевої фотодинамічної терапії, багатого тромбоцитами фібрину в якості ін'єкцій і мембран, дозволило створити сприятливий фон для запобігання розвитку запально-інфекційних ускладнень у періімплантній зоні і створило сприятливе тло для остеоінтеграції імплантатів у 97,1% досліджуваних.*

Abstract. *Features of direct implantation in chronic foci of odontogenic infection. Gudaryan A.A., Drobyazgo M.G., Shamrai A.N. The article presents the results of the developed therapeutic and prophylactic complex and efficacy of immediate implantation in 66 patients with chronic foci of odontogenic infection in the periapical region. Objective: to increase preventive measures of inflammatory and infectious complications and*

optimization of osteo-integrative processes in immediate implantation after tooth extraction, with periapical foci of chronic infection. It was found that the use of the developed medical complex of following up direct implantation includes the use of local photodynamic therapy, platelet, rich in fibrin as a injection and membranes; this allowed to create a favorable background for the prevention of inflammatory and infectious complications in the peri-implant area and created a favorable background for the osseo-integration of implants in 97.1% of the investigated.

В настоящее время восстановление зубных дефектов после удаления зубов или их корней путем установки внутрикостных дентальных имплантов занимает одно из ведущих мест в практической стоматологии. Наиболее широко используется при этом двухэтапная имплантация, которая считается наиболее надежной и предсказуемой [2, 5, 6]. Однако при таком подходе сроки лечения значительно затягиваются и невозможно предотвратить возможные процессы атрофии альвеолярного отростка в области лунок удаленных зубов [4, 10]. В последнее десятилетие возрос интерес специалистов к непосредственной дентальной имплантации. Высказано мнение о целесообразности осуществления непосредственной имплантации в альвеолу зуба после его удаления, особенно у лиц с сохранившимися ее костными стенками и при отсутствии у пациентов пародонтальных и периапикальных очагов хронической инфекции. При наличии описанных выше условий непосредственная имплантация не уступает классической двухэтапной методике и характеризуется высокой клинической эффективностью [1, 8, 12].

При непосредственной дентальной имплантации существует проблема правильного позиционирования импланта, в связи с несоответствием формы и размера лунки с размером импланта, что ведет к появлению пустот в костных стенках лунки. Установлено, что неполное окружение имплантата костной тканью после его установки может привести к замедлению или отсутствию остеоинтеграционных процессов, преждевременной пришеечной резорбции, а в ряде случаев к неудачным исходам имплантации [3,11].

Высокий процент осложнений (до 20%) после непосредственной имплантации отмечается также при установке имплантатов в лунки удаленных зубов с хроническими очагами одонтогенной инфекции [7].

Исходя из вышеизложенного, вопросы о профилактике инфекционно-воспалительных осложнений и поиск путей оптимизации репаративных процессов, обеспечивающих интеграцию импланта после непосредственной имплантации у больных с хронической одонтогенной инфекцией, являются весьма актуальными и требуют своевременного решения.

Цель исследования – повышение профилактических мероприятий воспалительно-инфекционных осложнений и оптимизация остеоинтеграционных процессов при непосредственной имплантации после удаления зубов, с периапикальными очагами хронической инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для выполнения поставленной выше цели было отобрано 66 пациентов, имеющих хронический воспалительно-деструктивный процесс в челюстях (хронический гранулематозный периодонтит, хронический гранулирующий периодонтит), в возрасте от 40 до 65 лет. Среди них было 32 мужчины и 34 женщины. Все пациенты были практически здоровыми людьми, без сопутствующих соматических заболеваний, являющихся противопоказанием к дентальной имплантации.

По результатам общепринятого клинического и рентгенологического обследования данным пациентам было показано удаление зубов с хроническими одонтогенными очагами инфекции и функционально неполноценных зубов при II степени генерализованного пародонтита с последующим проведением внутрикостной дентальной имплантации.

Резорбтивно-деструктивные процессы в периапикальной области изучали методами ортопантомографии и компьютерной томографии, наиболее объективно отражающей состояние перифокальных очагов деструкции и состояние краевых отделов альвеолярных отростков.

В зависимости от алгоритма проведения непосредственной дентальной имплантации пациенты были разделены на 2 группы: основную и группу сравнения. Обе группы формировались на начальном этапе исследований и после проведенной экстракции причинных зубов. В основную и группу сравнения отбирались пациенты примерно идентичного возраста, пола и, что особенно важно, имеющие после хирургического вмешательства аналогичные костные дефекты согласно классификации Nicolas Caplanis [9]. Контрольную группу составили 20 практически здоровых доноров - добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Чаще всего после удаления корней зубов (у 44 пациентов) с одонтогенными очагами хронической инфекции регистрировали 2 тип дефектов лунки:

незначительное разрушение гребня альвеолярного отростка, потерю костной ткани не более 2 мм, и в ряде случаев – отсутствие одной костной стенки. Выявлялось истончение кортикальной пластинки (менее 1 мм) с окончатými дефектами. Реже (у 22 пациентов) определялся третий тип костных дефектов, отмечалась вертикальная или горизонтальная атрофия мягких и костных тканей альвеолярного отростка от 3 до 5 мм.

В целях подготовки больных к непосредственной дентальной имплантации по показаниям проводили санацию полости рта. Одновременно с этим всех больных обучали гигиене полости рта, осуществляли ее контроль. Предоперационное сопровождение хирургических операций включало антимикробную профилактику местными антисептиками на основе хлоргексидина и системными средствами (проведение за сутки до удаления зубов краткосрочных курсов антибиотикотерапии амоксициклом по 875/125 мг, курсом до 3-5 дней). Выбор данного препарата обусловлен тем, что большинство видов бактерий, способных вызывать и поддерживать воспалительные процессы в полости рта, чувствительны к названному антибиотику.

Хирургические вмешательства проводили по единому протоколу у пациентов обеих групп. После местного обезболивания с помощью инструментов системы Sarian Root Remover System удаляли корни зубов с хроническими одонтогенными очагами инфекции. Используемая методика позволила минимизировать травму окружающих корень зуба костных и мягких тканей, не сопровождалась разрывом десневых структур и разрушением стенок альвеолы. В нашем случае удалению подвергались корни зубов во фронтальном и боковых участках нижней челюсти в области от 3-х до 4-х зубов одномоментно. После удаления зубов лунку подвергали тщательному кюретажу в периапикальной части. С помощью набора сверл, остеотомов и метчика подготавливали ложе под имплант на 2-3 мм глубже.

В дальнейшем специфическая подготовка лунки удаленных корней зубов и ложе под импланты имели свои особенности у больных основной и сравниваемой группы. В качестве влияния альтернативной антимикробной терапии на бактерии, заселяющие зону ложа импланта, у больных основной группы (34 пациента) использовали систему HELBO (HELBO Protodynamic Systems), в основе которой лежит применение лазерного излучения и красителя фотосинтазы по стандартной методике, согласно инструкций производителя. Подготовленное ложе обраба-

тывали в течение 2-3 минут, пустоты заполнялись материалом «Bio-Oss», предварительно смешанным с плазмой аутокрови, богатой тромбоцитами и фибрином (i-PRF), устанавливали имплантаты системы Nobel Replace Groovy со значением крутящего момента в диапазоне 30-50 Н/см, длиной не менее 10 мм. При установке такого импланта достигалось уплотнение материала, внесенного в пустоты лунки, и более полноценное запечатывание ее в области шейки импланта. После установки заглушек или формирователей десны накладывали фибриновую богатую тромбоцитами мембрану (α -PRF) из аутокрови пациента. После наложения швов повторно проводили HELBO-терапию.

Всем пациентам данной группы в качестве системной иммунокоррекции в послеоперационном периоде назначался ронколейкин-2, ежедневно по 500 000 МЕ курсом 12-14 дней. Для стимуляции местного иммунитета и локальных репаративных процессов инъекционно в переходную складку вводили i-PRF по 2,0 мл раз в сутки курсом 4-5 инъекций.

В группе сравнения (32 пациента) непосредственная имплантация выполнялась аналогичным способом, но без применения PRF и ронколейкина. Имеющиеся пустоты лунки после установки импланта заполняли стружкой из аутокости альвеолярного отростка.

Швы снимали на 6-7 сутки после проведенной имплантации и полного заживления раневой поверхности.

Эффективность непосредственной имплантации, проведенной у больных основной и группы сравнения, оценивалась на основании клинических, рентгенологических, микробиологических и иммунологических данных. Учитывали динамику их изменений в раннем и отсроченном периодах после непосредственной дентальной имплантации, активность и полноту регенерации костной ткани вокруг поставленных имплантов, состояние их остеоинтеграции.

Клиническое обследование проводили по общепринятой методике. У больных анализировали жалобы, анамнез, состояние объективного статуса периимплантной зоны, в том числе и рентгенологический характер изменений костных тканей альвеолярных отростков.

Микробиологические исследования проводили с целью изучения биоценоза лунок удаленных корней зубов до имплантации и после использования традиционных и альтернативных средств антибактериальной защиты.

Для количественного и качественного определения микрофлоры в зоне имплантации

использовали бактериологический культуральный метод. С помощью комплекса морфологических, культуральных и биохимических признаков устанавливали вид выделенных бактерий. Биологическую идентификацию чистых культур анаэробных бактерий, стрептококков, стафилококков и грамотрицательных бактерий проводили с помощью тест-систем фирмы API (Франция) и Roche (Германия) по стандартной методике, согласно инструкции производителя.

Иммунологические исследования проводили с целью изучения местной неспецифической реактивности. В смешанной слюне определяли содержание sIgA, IgG и IgM методом твердофазного иммуноферментного анализа, с использованием моноспецифических стандартных антисывороток против названных иммуноглобулинов по G. Manchini. Способ позволяет определить их концентрацию с точностью до 0,003 г/л.

Для выяснения патогенетической и протекторной роли в процессах костной регенерации и резорбции различного состояния систем цитокинов проводили определение уровней ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-4 в нестимулированной слюне также методом твердофазного иммуноферментного анализа. Использовали наборы реагентов «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия) по стандартной методике, согласно инструкции производителя.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартного пакета программы «Microsoft Excel 2000» и лицензионной программы Statistica (версия 6.1) серийный номер AGAR 909E415822FA на персональном компьютере. Вычисляли средние арифметические величины (M) и ошибки средней величины (m). На основании критерия Стьюдента (t) и количества наблюдений в каждой группе (n) рассчитывали вероятность различий (p). За достоверную разницу сравниваемых данных принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ динамики клинического течения ближайшего послеоперационного периода показал, что в основной группе отмечались лучшие результаты непосредственной имплантации: если по истечении первых суток после хирургических вмешательств возникшие патологические изменения в области оперативных вмешательств не имели различий, то в дальнейшем у больных основной группы реже регистрировалась и более быстро купировалась их интенсивность. Послеоперационные боли на 2-е и 3-е сутки испытывали в основной группе на 14,7%-26,5% меньше пациентов. Отсутствие боли к 4 суткам

зарегистрировано у 85,3% наблюдаемых в основной группе и в 62,5% в группе сравнения. Полностью ликвидировались субъективные и объективные признаки ранних воспалительных осложнений в 94,1% случаев в основной группе к 6 суткам, а в группе сравнения такие же результаты достигались к 8-9 суткам. К этому времени в основной группе и группе сравнения, как правило, наблюдалось исчезновение гиперемии, отека, кровоточивости, нормализовались гигиенические показатели.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ динамики клинических признаков воспалительных осложнений непосредственной имплантации, возникших в раннем послеоперационном периоде у больных основной и группы сравнения, выявил более позитивное влияние на процессы заживления раны, чем при традиционном методе.

По нашему убеждению, предотвращение развития активно проявляющихся воспалительных осложнений у больных основной группы было связано с использованием у них не только системной антибактериальной терапии, но и с полноценной санацией инфицированных одонтогенной инфекцией лунок корней зубов фотодинамическим воздействием (с помощью локального лазерного облучения и применения фотосинтетазы).

Предоперационная санация лунки удаленных корней зубов, которая предлагается как метод нетрадиционной антибактериальной терапии у больных основной группы, приводила к тотальной элиминации микрофлоры одонтогенных очагов инфекции и слизистой оболочки десневых тканей периимплантационной зоны. На вторые сутки после проведения непосредственной имплантации частота выявления и абсолютное количество бактерий (КОЕ/мл), заселяющих раневую поверхность, была на несколько порядков ниже, чем у пациентов группы сравнения, получавших общепринятую терапию хлоргексидин содержащими средствами и системную антибактериальную терапию. С раневой поверхности на 2 сутки после непосредственной имплантации у больных группы сравнения однотипная микробная флора была выявлена у всех исследуемых и лишь у меньшей трети пациентов основной группы (в 26,4% случаев). В чистых культурах преобладали стрептококки в 38,2% у представителей группы сравнения и у 25% больных основной группы; у остальных микрофлора была смешанной. Наиболее часто встречались ассоциации стрептококков *St. Peptostreptococcus*, реже с *St. Aureus* и *Enterobacter spp.* (табл. 1).

Динамика микробиоценоза периимплантатной зоны после непосредственной имплантации у больных основной группы и группы сравнения

Вид и род бактерий	Частота положительных результатов (%)					
	основная группа (n = 34)			группа сравнения (n = 32)		
	на 2 сутки	через 3-4 дня	через 6-7 дней	на 2 сутки	через 3-4 дня	через 6-7 дней
<i>Str. intermedius</i>	3 (8,8%)	2 (5,9%)	-	11 (34,4%)	9 (28,1%)	6 (18,8%)
<i>Str. epidermidis</i>	10 (29,4%)	4 (11,8%)	1 (3,1%)	24 (75%)	19 (59,4%)	6 (18,8%)
<i>Str. salivarius</i>	5 (14,7%)	1 (2,9%)	3 (9,4%)	17 (53,1%)	13 (40,6%)	4 (12,5%)
<i>Peptostreptococcus</i>	1 (2,9%)	-	-	10 (31,3%)	6 (18,8%)	-
<i>Staphylococcus spp.</i>	3 (8,8%)	-	-	4 (12,5%)	3 (9,4%)	2 (6,3%)
<i>Bacteroides spp.</i>	-	-	-	4 (12,5%)	-	-
<i>Corynebacterium</i>	-	-	-	3 (9,4%)	-	-
<i>Candida spp.</i>	-	-	-	2 (6,3%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)

Различия в количестве микрофлоры у больных основной и группы сравнения, начиная с первых суток после дентальной имплантации, приведены в таблице 1. Ее количество в области раны у больных основной группы в этот срок выявлялось в низких пределах (от $1,1 \times 10^1$ до 13×10^2 КОЕ ед/мл). В то же время обсемененность раневой поверхности у больных группы сравнения на 2 сутки после хирургических вмешательств оставалась значимой (от $2,8 \times 10^2$ до $3,3 \times 10^3$ КОЕ ед/мл) и лишь к 6-7 дню она резко снижалась (до $1,6 \times 10^2$ КОЕ ед/мл).

Проведенные дальнейшие (через 3 и более суток) исследования динамики биоценоза слизистой периимплантатной зоны в сопоставлении с изменениями клинических признаков подтверждали высокую эффективность используемой нетрадиционной антибактериальной санации предотвращения развития активных воспалительных осложнений, несмотря на то, что пациенты не продолжали принимать системно противомикробные препараты. Заживление послеоперационной раны происходило в более ранние сроки и без признаков инфекционного воспаления в ране.

Известно, что противомикробная защита также зависит от состояния местной неспецифической резистентности и, в частности, от биоцидности слизистой оболочки полости рта, которая определяется уровнем содержания основных классов иммуноглобулинов в слюне (sIgA, IgA, IgG и IgM).

В первые сутки после проведенной непосредственной дентальной имплантации у всех больных с хроническими очагами инфекции в периапикальных тканях регистрировалось падение уровней содержания sIgA и IgM и некоторое увеличение IgG в смешанной слюне. Полученные данные о функциональном состоянии местного иммунитета в отрицательную сторону у больных основной и сравниваемой групп в этот период исследования не имели достоверных различий. Начиная с 3 суток у больных основной группы наблюдалась выраженная тенденция к увеличению содержания sIgA и IgM в ротовой жидкости, а их нормализация достигалась спустя 6-7 дней после проведенной непосредственной имплантации (табл. 2).

В свою очередь, в группе сравнения, где лечебный комплекс сопровождения непосредственной имплантации не предусматривал коррекции иммунных нарушений введением тромбоцитарной фракции, богатой фибрином (i-PRF), подобные улучшения и нормализация у исследуемых достигалось к 12-14 дню наблюдений в 87,5% случаев. Важно отметить, что у всех исследуемых на момент прекращения воспалительных явлений в периапикальной зоне и при условии полного заживления раневой поверхности фиксировалось нормальное содержание sIgA, IgA, IgG и IgM в нестимулированной слюне.

Полученные сведения о функциональном состоянии цитокиновой системы подтвердили, что увеличение локальной продукции

провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α на фоне незначительного падения уровней противовоспалительного ИЛ-4 связано с возникшими воспалительными осложнениями в перимплантной области и их тяжестью. Так, если в первые сутки после проведенной имплантации изменения цитокинового статуса у всех пациентов были примерно одинаковыми, то, начиная с 3 суток после проведенной имплантации, нарушения продукции ИЛ-1 β и ФНО-

α у лиц группы сравнения значимо и достоверно увеличивались и совпадали с большей активацией воспалительных осложнений, чем у представителей основной группы. Закономерными оказались разные сроки нормализации содержания провоспалительных цитокинов у пациентов основной группы и группы сравнения. У первых они регистрировались значительно ранее (на 6-7 сутки), у вторых запаздывали на целую неделю (табл. 2).

Таблица 2

Динамика изменения уровней иммуноглобулинов и цитокинов в ротовой жидкости в различные сроки после непосредственной имплантации у больных основной и группы сравнения (M \pm m)

Показатели иммунитета в ротовой жидкости	Группы исследуемых						Контрольная группа (n=20)
	основная группа (n=34)			группа сравнения (n=32)			
	на 2 сутки	через 6-7 дней	через 12-14 дней	на 2 сутки	через 6-7 дней	через 12-14 дней	
sIgA, (г/л)	0,69 \pm 0,03	1,18 \pm 0,02	1,24 \pm 0,02	0,71 \pm 0,03	0,98 \pm 0,03	0,97 \pm 0,04	1,28 \pm 0,02
IgA, (г/л)	0,55 \pm 0,02	0,60 \pm 0,03	0,49 \pm 0,02	0,57 \pm 0,02	0,64 \pm 0,03	0,60 \pm 0,03	0,48 \pm 0,02
IgG, (г/л)	1,24 \pm 0,03	0,71 \pm 0,03	0,53 \pm 0,02	1,26 \pm 0,03	1,21 \pm 0,03	0,73 \pm 0,03	0,62 \pm 0,02
IgM, (г/л)	0,86 \pm 0,04	0,56 \pm 0,03	0,51 \pm 0,02	0,85 \pm 0,04	0,72 \pm 0,04	0,62 \pm 0,03	0,50 \pm 0,02
ИЛ-1 β , (пг/мл)	221,2 \pm 10,8	154,4 \pm 10,1	123,1 \pm 9,6	229,8 \pm 11,1	401,1 \pm 18,5	219,4 \pm 10,9	124,8 \pm 12,6
ФНО- α , (пг/мл)	314,4 \pm 12,6	132,6 \pm 9,1	110,3 \pm 8,2	301,3 \pm 11,8	349,8 \pm 12,7	152,5 \pm 13,7	106,1 \pm 9,4
ИЛ-4, (пг/мл)	85,5 \pm 12,0	74,8 \pm 9,8	72,5 \pm 8,0	89,1 \pm 11,6	82,2 \pm 13,3	75,8 \pm 10,3	74,2 \pm 10,2

Представленные выше результаты клинических, микробиологических и иммунологических исследований свидетельствуют, что выраженный противовоспалительный эффект был инициирован местным использованием фотодинамической терапии и инъекционной фракции плазмы, богатой тромбоцитами и фибрином.

Преимущества разработанного метода непосредственной имплантации, выполненной после удаления корней зубов с хроническими одонтогенными инфекционными очагами в периапикальной области, подтверждались и отдаленными клинико-рентгенологическими результатами (через 2-3 месяца). Так, уже через 3 месяца после непосредственной имплантации у больных основной группы отмечен более выраженный

эффект остеоинтеграции импланта в области лунок удаленных корней зубов с очагами хронической инфекции в периапикальной области. Полное завершение регенерации костной ткани у 88,2% пациентов основной группы происходило в сроки, не превышающие 2,5 месяца, у остальных пациентов вокруг импланта в этот период кость имела разреженную мелкопетлистую структуру в сравнении с соседними участками альвеолярного отростка челюсти. Замещение зрелой костной тканью пустот вокруг имплантов у больных группы сравнения наступало позже на 15-20 дней и у меньшего числа лиц (68,8% случаев).

Таким образом, использование разработанного медицинского комплекса сопровождения непосредственной имплантации в лунки

корней зубов с хроническими очагами одонтогенной инфекции в периапикальной области, включающих использование местной фотодинамической терапии, фракции тромбоцитарной массы, богатой фибрином аутокрови, в качестве инъекций и мембран позволило создать благоприятный фон для предотвращения развития воспалительно-инфекционных осложнений в периимплантной зоне и создать благоприятный фон для остеоинтеграции имплантов.

ВЫВОДЫ

1. Использование аутогенного богатого тромбоцитами фибрина (i-PRF и a-PRF) в комплексе с местной немедикаментозной антибактериальной

фотодинамической терапией и иммуномодулятором «Ронколейкин» при непосредственной имплантации в лунки корней зубов с хроническими очагами одонтогенной инфекции в периапикальной области позволяет полностью ликвидировать ранние воспалительные осложнения у 97,1% исследуемых.

2. Разработанный комплекс сопровождения непосредственной имплантации в лунки корней зубов с хроническими очагами одонтогенной инфекции в периапикальной области позволяет достичь полной регенерации костной ткани в 88,2% случаев и остеоинтеграции импланта в сроки, не превышающие 2,5 месяца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арипов Р.А. Усовершенствование методов непосредственной имплантации при удалении нижних коренных зубов и изготовление протезов на двухкорневых опорных конструкциях: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Р.А. Арипов. – Казань, 2010. – 20 с.

2. Васильев А.В., Практические аспекты клинической дентальной имплантологии: Атлас – руководство / А.В. Васильев, С.Б. Улитовский, Н.В. Васильев. – Челябинск, 2010. – 211 с.

3. Дурново Е.А. Особенности проведения непосредственной имплантации после удаления зубов с очагами хронической одонтогенной инфекции / Е.А. Дурново, А.С. Ключаев, А.В. Козаков // *Стоматолог.* – 2013. – № 3. – С. 88-92.

4. Кулаков А.А. Непосредственная имплантация и роль ранней функциональной нагрузки на имплант (экспериментальное исследование) / А.А. Кулаков, А.Ж. Ашуев // *Стоматология.* – 2007. – № 1. – С. 23-27.

5. Кулаков А.А. Проблема интеграции в дентальной имплантологии / А.А. Кулаков, А.С. Григорян // *Стоматолог.* – 2007. – Т. 85, № 3. – С. 4-7.

6. Непосредственная и отсроченная имплантация при реконструкции альвеолярной части нижней челюсти / М.В. Ломакин, С.Ю. Иванов, А.М. Панин, А.Н. Литвиненко // *Рос. стоматол. журнал.* – 2005. – № 4. – С. 9-10.

7. Робустова Т.Г. Методика немедленной имплантации при удалении зубов / Т.Г. Робустова, И.В. Федоров // *Проблемы стоматологии и нейростоматологии.* – 1998. – № 1. – С. 34-38.

8. Becker W. Immediate implant placement: diagnosis, treatment planning and treatment steps or successful outcomes / W.Becker // *J. Calif. Dent. Assoc.* – 2005. – Vol. 33. – P. 303-310.

9. Nicolas Caplanas. Extraction Defect: Assesment, Classification and Management. / Nicolas Caplanas, Jaime L. Lozada, Joseph Y.K. Kan // *Int. J. Clin. Implant Dentistry.* – 2009. – Vol. 1, N 1. – P. 1-11.

10. Relationship between indication for tooth extraction and outcome of immediate implants: Aretrospective study with 5 years of follow-up / Beatriz Tarazona, Pablo Tarazona – Alvarez, David Panarrocha – Oltra and Maria Penarrocha – Diago // *J. Clin. Exp. Dent.* – 2014. – Vol. 6, N 4. – P. 383-387.

11. Rosenquist B. Immediate placement of implants into extraction sockets: implant survival / B. Rosenquist, B. Grenthe // *Int. J. Oral. Maxillofac Implant.* – 1996. – N 11. – P. 205-211.

12. Pozzi A. Immediate loading with a novel implant featured by variable-threaded geometry, internal conical connection and platform shifting: three-year results from a prospective cohort study / A. Pozzi, M. Tallarico, P.K. Moy // *Eur. J. Oral. Implantol.* – 2015. – Vol. 8, N 1. – P. 51-63.

REFERENCES

1. Aripov RA. [Improvement of methods of direct implantation by removing the lower molar teeth and prosthetic work on dvukornevyh supporting structures: Abstract. Dis. Candidate of medical sciences]. Kazan. 2010;20. Russian.

2. Vasiliev AV, Ulitovsky SB, Vasilyev NV. [Practical Aspects of Clinical Dental Implantology]. Atlas - guide. - Chelyabinsk. 2010;211. Russian.

3. Durnovo EA, Kluchaev AS, Cosakov AV. [Features of the immediate implantation after tooth extraction with foci of chronic odontogenic infection]. *Stomatolog.* 2013;88-92. Russian.

4. Kulakov AA, Ashueva A. [Immediate implantation and the role of early functional load on the implant (experimental research)]. *Stomatologiya.* 2007;1:23-27. Russian.

5. Kulakov AA, Grigoryan AS. [The problem of integration in dental implantology]. *Stomatolog.* 2007;85(3):4-7. Russian.

6. Lomakin MV, Ivanov SY, Panin AM, Litvinenko AN. [Immediate and delayed implantation in the reconstruction of the alveolar part of the mandible]. *Russian Journal of Dentistry.* 2005;4:9-10. Russian.

7. Robustova TG, Fedorov IV. [Method of immediate implantation of the removal of teeth]. Problemy stomatologii i neyrostomatologii. 1998;1:34-38. Russian.

8. Becker W. Immediate implant placement: diagnosis, treatment planning and treatment steps or successful outcomes. J Calif Dent Assoc. 2005;33:303-310.

9. Nicolas Caplanas, Jaime L Lozada, Joseph YK Kan. Extraction Defect: Assessment, Classification and Management. International Journal of Clinical Implant Dentistry. 2009;1(1):1-11.

10. Beatriz Tarazona, Pablo Tarazona - Alvarez, David Panarrocha - Oltra and Maria Penarrocha -Diago. Re-

lationship between indication for tooth extraction and outcome of immediate implants: Aretrospective study with 5 years of follow-up. J ClinExp Dent.2014;6(4):383-387.

11. Rosenquist B, Grenthe B. Immediate placement of implants into extraction sockets: implant survival. Int J. Oral Maxillofac Implant. 1996;11:205-211.

12. Pozzi A, Tallarico M, Moy PK. Immediate loading with a novel implant featured by variable-threaded geometry, internal conical connection and platform shifting: three-year results from a prospective cohort studu. Eur J Oral Implantol. 2015;8(1):51-63.

Стаття надійшла до редакції
05.09.2016



УДК 616.314.17-031.81-076-008.6:612.017

И.С. Машенко,
В.И. Струк *
Н.В. Ватаманюк *

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ НАЧАЛЬНОЙ СТЕПЕНИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА НА СТАДИИ ДОРЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЯВЛЕНИЯ

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра хирургической стоматологии, имплантологии и пародонтологии
(зав. – к. мед. н. Н.Г. Идашкіна)*

ул. Дзержинского, 9, Днепр, 49044, Украина

*ГУ «Буковинский государственный медицинский университет» *
кафедра ортопедической стоматологии*

(зав. – к. мед. н. Н.Б. Кузняк)

Театральная пл., 2, Черновцы, 58002, Украина

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

Oral surgery, implantology and periodontology department

Dzerzhinsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

e-mail: gudaryan@list.ru

*SE «Bukovinian state medical university» **

Department of prosthetic dentistry

Theatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine

e-mail: office@bsmu.edu.ua

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, микробиоценоз, иммунодефицит

Key words: generalized periodontitis, microbiocenosis, immunodeficiency

Реферат. Мікробіологічні та імунологічні критерії діагностики початкового ступеня генералізованого пародонтиту на стадії дорентгенологічного прояву. Машенко І.С., Струк В.І., Ватаманюк Н.В. У статті наведені результати порівняльного вивчення особливостей мікробного пейзажу та порушень місцевого імунітету у хворих на генералізований пародонтит на доклініко-рентгенологічній стадії розвитку у 60 хворих.

Виявлено, що поява в ясенній тканині представників основних пародонтопатогенних бактерій є провісницею розвитку в них початкового ступеня генералізованого пародонтиту. Встановлено, що ранніми об'єктивними індикаторами резорбтивного процесу в кісткових тканинах пародонту у хворих на генералізований катаральний гінгівіт є гіперпродукція прозапальних цитокінів ІЛ-1 β і ФНП- α і дефіцит протизапального ІЛ-4, який зберігається протягом всього періоду спостережень.

Abstract. Microbiological and immunological diagnostic criteria for initial degree of generalized periodontitis at the stage of pre X-ray manifestations. Mashchenko I.S., Struk V.I., Vatamanyuk N.V. The article presents the results of a comparative study of the microbial landscape and violations of local immunity in patients with generalized periodontitis at preclinical-radiological stage of development in 60 patients. It was revealed that appearance of representatives of the major periodontal bacteria in the gum tissue is a precursor of development of initial stage of generalized periodontitis in them. It has been established that the early objective indicators of bone resorptive process in periodontal tissues in patients with generalized catarrhal gingivitis is an overproduction of proinflammatory cytokines IL-1.beta and TNF-alpha and the lack of anti-inflammatory IL-4, which persists for a long time during the observation period.

Неослабевающий в течение десятилетий интерес стоматологов к проблеме воспалительных заболеваний пародонта в настоящее время приобретает все большее значение. Это связано с тем, что несмотря на достигнутые успехи в изучении причин и патогенеза развития данной патологии, внедрение в практику современных методов диагностики и лечения, продолжается неуклонный рост крайне тяжелых форм генерализованного гингивита и пародонтита. Наиболее важными и недостаточно выясненными являются механизмы перехода хронического катарального гингивита в генерализованный пародонтит [1, 3, 4].

С высокой степенью достоверности известно, что генерализованный пародонтит формируется под воздействием многочисленных медиаторов воспаления и в первую очередь различных цитокинов, повышенная продукция которых происходит в результате целого ряда иммунологических процессов, запускаемых при воздействии на пародонтит специфических бактерий [5, 7]. С этих позиций идея диагностического использования названных факторов в установлении фазы перехода гингивита в генерализованный пародонтит является привлекательной не только с позиции раннего выявления начального периода развития деструктивного процесса в пародонте, но также и в связи с тем, что она объективно позволит своевременно проводить профилактические мероприятия, направленные на купирование резорбтивных явлений в костных структурах пародонтального комплекса.

Цель исследования – разработать микробиологические и иммунологические критерии перехода генерализованного катарального гингивита в хронический генерализованный пародонтит для повышения качества диагностики

начального периода деструктивного процесса в костных структурах пародонтального комплекса у лиц без выраженных рентгенологических признаков заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В основу работы положены данные клинико-лабораторных обследований 60 человек, страдающих воспалительными заболеваниями пародонта. Среди них – 32 (53,3%) женщины и 28 (46,7%) мужчин в возрасте от 18 до 35 лет.

Диагностика заболеваний основывалась на клинико-рентгенологических данных и осуществлялась по общепринятой в Украине классификации [2]. Согласно диагнозу, при поступлении в клинику больные были разделены на 2 группы. Первую группу (30 чел.) составляли больные хроническим генерализованным катаральным гингивитом, вторую (30 чел.) – страдающие начальной степенью генерализованного пародонтита, подтвержденной рентгенологически.

Контрольную группу составили 20 практически здоровых доноров - добровольцев, аналогичного возраста и пола, которые по данным анамнеза не страдали в прошлом (в течение последнего года) и по настоящий момент заболеваниями ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, ревматизмом.

Информированное согласие на проведение работы было обязательным. Проводилось ознакомление пациентов с тактикой их обследования, его целью, особенностями клинического, рентгенологического и лабораторного обследования.

Всем пациентам проводились общепринятые клинические исследования, включающие сбор анамнеза, жалоб, визуальную и инструментальную оценку состояния тканей пародонта. Для объективизации и количественной оценки симптомов заболевания использовали десневые

пробы и индексы [2]. Определение гигиенического состояния полости рта осуществлялось по методике Green-Vermillion, активность и распространенность воспалительного процесса в десне на основе изменений индекса кровоточивости Silness-Loe и папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (ПМА) [2].

Оценка состояния костных тканей в области верхушек межзубных перегородок проводилась на цифровых ортопантограммах, с использованием компьютерной программы.

Исследование микробиоценоза пародонтальных тканей проводили расширенным микробиологическим методом с определением частоты выделения видов аэробных и анаэробных бактерий, идентификация выделенных микроорганизмов проводилась на основании морфологических, культуральных и биохимических признаков в соответствии с классификацией Берги. Для быстрой и точной идентификации специфических (пародонтогенных) бактерий использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с использованием ДНК-зондов и обратной ДНК-гибридизации (тест-система Micro-Denta[®], Германия) по стандартной методике, согласно инструкций производителя.

Для оценки иммунологических параметров у обследуемого контингента осуществляли забор нестимулированной ротовой жидкости в одинаковых условиях (утром, натощак, в количестве 7-10 мл), слюну собирали путем сплевывания в пробирки, после чего центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут. В дальнейшем использовали надосадочную жидкость, которую до постановки реакции сохраняли в морозильной камере при температуре минус 20⁰С.

Состояние местного секреторного иммунитета определяли по уровням содержания в ротовой жидкости sIgA, IgA, IgG и IgM.

Концентрацию иммуноглобулинов (sIgA, IgA, IgG и IgM) устанавливали с помощью метода простой радиальной диффузии в агаре по G. Mancini [7], с использованием моноспецифических стандартных антисывороток против исследуемых классов иммуноглобулинов. Метод позволяет определить концентрацию иммуноглобулинов с точностью до 0,003 г/л.

Содержание ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-4 определяли в слюне наборами реагентов «Протеиновый контур», «Цитокин» (Санкт-Петербург, Россия), используя «сендвич» вариант твердофазного иммуноферментного анализа. При этом использовались два моноклональных антитела с различной эпитропной специфичностью к исследуемому цитокину. Анализ проводили по пред-

ложенной производителями методике с использованием стандартного набора реактивов. Чувствительность анализа составляла от 20 до 1000 пг/мл.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 Stat Soft Inc, USA на персональном компьютере в среде Windows с использованием табличного процессора Microsoft Excel 2000. Статистическая обработка вариационных рядов включала подсчет средних арифметических величин (М) и стандартных ошибок средних арифметических (м). В работе использовались методы непараметрической статистики. Для оценки достоверности различия показателей между группами вычисляли t-критерии Стьюдента по общепринятой методике. При $p < 0,05$ различия данных считались достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На момент обращения все больные предъявляли характерные для воспалительных заболеваний пародонта жалобы. Наиболее часто это были жалобы на кровоточивость и покраснение десен и дискомфорт при чистке зубов. При исследовании десневых индексов выявлено, что клиническое проявление хронического катарального гингивита и начальной степени хронического генерализованного пародонтита было идентичным у всех наблюдаемых.

Для изучения этиологической значимости различных видов микроорганизмов и решения вопроса участия иммунологических реакций в развитии дорентгенологической стадии хронического генерализованного пародонтита сначала проанализировали исходное состояние микробиоценоза пародонтальных тканей и основных лабораторных показателей у больных хроническим генерализованным катаральным гингивитом и пациентов, страдающих хроническим генерализованным пародонтитом начальной степени заболевания.

При культуральном исследовании у пациентов, страдающих генерализованным катаральным гингивитом, регистрировался достоверно более высокий уровень условно-патогенных видов бактерий в зубодесневой бороздке по сравнению с группой здоровых (табл. 1).

Обращает на себя внимание чрезвычайно высокая частота выделения из зубодесневой эконисши у больных хроническим генерализованным гингивитом *Str. heptoliticus*, *Peptostreptococcus*, *Str. sanguinis* (>70%). На втором месте по встречаемости были *Str. aureus*, *Str. epidermidis* (<40%). Другие микроорганизмы, а именно бактероиды, грибы рода Кандида присутствовали в зубодесневой бороздке больных хроническим генерализованным гингивитом крайне редко (табл.1).

Структура микрофлоры пародонтальных тканей у исследуемых

Вид микроорганизмов	Группы исследуемых					
	больные хроническим генерализованным гингивитом (n= 30)		больные хроническим генерализованным пародонтитом (n=30)		контрольная группа (n= 20)	
	%	КОЕ ед./мл (M±m)	%	КОЕ ед./мл (M±m)	%	КОЕ ед./мл (M±m)
Резидентная микрофлора						
Lactobacillus spp.	70	(3,01±0,2)·10 ²	70	(3,80±0,2)·10 ⁴	100,0	(7,4±0,3)·10 ⁸
Bifidobacterium spp.	73,3	(2,2±0,2)·10 ³	56,7	(2,1±0,2)·10 ³	90	(5,9±0,2)·10 ⁷
Факультативная микрофлора						
Str. salivarius	30	(6,4±0,5)·10 ⁴	43,3	(7,17±0,3)·10 ⁴	5	6,1·10 ⁶
Str. haemoliticus	60	(3,8±0,4)·10 ⁴	60	(4,2±0,3)·10 ⁴	10	1,4·10 ²
Str. intermedius	26,7	(2,9±0,4)·10 ³	26,7	(3,08±0,3)·10 ³	25	(1,1±0,2)·10 ²
Peptostreptococcus micros	83,3	(3,86±0,3)·10 ⁴	73,3	(4,01±0,3)·10 ⁴	-	-
Fusobacterium necroforum	6,7	(1,4±0,1)·10 ²	10	(1,8±0,3)·10 ⁵	-	-
Candida albicans	26,7	(1,99±0,2)·10 ⁴	30	(1,8±0,4)·10 ⁴	10	(0,27±0,03)·10 ²
Enterobacter spp.	-	-	-	-	-	-
Stf. Aureus	33,3	(5,1±0,2)·10 ⁴	36,7	(3,9±0,3)·10 ⁴	10	1,2·10 ²
Пародонтопатогенная микрофлора						
A.actinomycetemcomitans	3,3	(1,2±0,1)·10 ³	36,7	(3,2±0,2)·10 ³	5	1,0·10 ¹
Porphyromonas gingivalis	10	(1,1±0,1)·10 ³	60	(2,00±0,1)·10 ⁴	-	-
Bacteroides forsihtus	-	-	40	(1,69±0,1)·10 ⁴	-	-
Prevotella intermedia	-	-	50	(1,3±0,1)·10 ³	-	-
Treponema denticola	-	-	-	-	-	-

Таким образом, в этиологии генерализованного гингивита доминирующее значение имела факультативная анаэробная микрофлора. Количество *Str.heptoliticus*, *Peptostreptococcus*, *Str. sanguinis* и *str.aureus* было выше диагностически значимых уровней (>10³кое/мл), что позволяет их считать возбудителями заболевания. Это подтверждалось фактом, что при параллельном проведении ПЦР и традиционных бактериологических исследованиях лишь у 6 (20%) больных анализируемой группы обнаруживались в десневой борозде специфические пародонтальные бактерии, характерные для воспалительно-деструктивных процессов в пародонте (*P.intermedia*, *P.gingivalis*, *A actinomyceticomitans*, *B.forsihtus*, *T.denticola*) (табл. 1). Установлено, что пародонтальные виды бактерий обнаруживались чаще у больных со стертой рентгенологической картиной состояния верхушек межзубных перегородок, для которых была характерна значи-

тельная продолжительность течения воспалительного процесса в десневых тканях (до 3-4 лет), причем у всех наблюдаемых хронический процесс расценен как активный (по уровню пародонтальных индексов), по сравнению с таковыми у лиц, имеющих типичный симптомокомплекс заболевания.

Заключительный анализ полученных микробиологических результатов также свидетельствует о том, что главным микробным фактором возникновения хронического катарального гингивита выступает не один отдельно взятый микроб, а ассоциация трех и более. Это, в свою очередь, доказывает полиморфизм микроорганизмов, обнаруженных при обследовании этих пациентов.

При анализе видового и количественного состава микрофлоры в зубодесневой эконисше у больных начальной степенью генерализованного пародонтита установлено снижение частоты

встречаемости индигенной флоры (лакто- и бифидобактерии, *Str.viridans*, *Str.sanguis*), выделявшихся менее чем в 70-80% случаев, в меньшем количестве ($<10^2$ и $<10^3$ кое/мл), чем у больных хроническим генерализованным катаральным гингивитом (табл. 1). Наряду с этим определялась тенденция к увеличению как числа видов, так и количества стрептококков, стафилококков, энтерококков, грибов рода Кандида, актиномицетов (табл. 1). Характерно, что перечисленные виды бактерий чаще всего (83,3% случаев) сочетались с одним или двумя представителями пародонтогенной инфекции, выявленной ПЦР.

Таким образом, видовой состав зубодесневой экониши у больных начальной степенью генерализованного пародонтита характеризуется более глубокими дисбиотическими изменениями по сравнению с таковыми при генерализованном катаральном гингивите. При этом установлено, что в этиологии заболевания доминирующее значение принадлежит основным пародонтопатогенным бактериям и актиномицетам, что согласуется с литературными данными.

Проведенный в сравнительном аспекте анализ клинического состояния и микробиоценоза зубодесневой экониши и исходов хронического генерализованного гингивита в динамике наблюдений выявил, что угроза формирования начального периода генерализованного пародонтита у названных пациентов в значительной мере связана с появлением в пародонтальных тканях пародонтопатогенных возбудителей. Следовательно, отклонения в биоценозе десневых тканей у больных хроническим генерализованным катаральным гингивитом, выражающиеся в появлении в зубодесневой эконише одного или нескольких видов пародонтогенных бактерий, можно расценивать как маркер неизбежного перехода заболевания в пародонтит еще до появления рентгенологических признаков воспалительно-деструктивного процесса в пародонте.

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о значительной роли иммунокомплексных реакций в развитии воспалительных заболеваний пародонта. Обсуждается вопрос об использовании иммунологических показателей как дополнительных критериев для оценки тяжести воспалительных и воспалительно-деструктивных процессов в пародонте. В целом, в литературных источниках имеются отдельные противоречивые сведения о роли отклонений в функционировании местного и общего иммунитета в генезе различных патогенетических состояний в пародонтальном комплексе.

Учитывая сказанное и с целью поиска иммунологических критериев, которые объективно отражали бы переходную стадию хронического генерализованного гингивита в пародонтит, было изучено содержание основных классов иммуноглобулинов и уровень ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-4 в смешанной слюне у всех больных первой и второй группы.

Проведенные исследования концентрации sIgA, IgA, IgG и IgM в нестимулированной слюне выявили идентичную направленность изменений у пациентов, страдающих генерализованным катаральным гингивитом и начальной степенью генерализованного пародонтита. Однако средние значения основных классов иммуноглобулинов свидетельствовали о более глубоких нарушениях в функционировании местного гуморального иммунитета у больных второй группы.

Депрессия иммунологических факторов местной антибактериальной защиты у больных обеих групп вероятнее всего связана с ослаблением специфического антительного ответа на патогенные бактерии зубодесневой экониши. Срыв этой защитно-приспособительной реакции, которая выражается депрессией локального иммунитета, по всей видимости связан с постоянным и непосредственным контактом лимфоидного аппарата слизистой оболочки полости рта с большим числом бактериальных агентов, присутствующих при длительно текущем воспалительно-инфекционном процессе в пародонте. Поэтому уровень снижения синтеза иммуноглобулинов не может быть критерием начала деструктивного процесса в костных структурах межзубных перегородок.

С целью поиска лабораторных критериев для выявления ранней стадии резорбтивного процесса в костных структурах пародонта на доклинико-рентгенологическом развитии пародонтита нами проведено исследование цитокинового статуса у 30 больных генерализованным катаральным гингивитом. Сравнительное изучение содержания интерлейкинов ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-4 проводилось у пациентов, страдающих начальной степенью генерализованного пародонтита (у 30 пациентов), рентгенологически у которых было подтверждено наличие деструктивного процесса в области верхушек межзубных перегородок и наличие остеопатии в них.

У 11 (36,7%) больных генерализованным катаральным гингивитом рентгенологические признаки, подтверждающие целостность верхушек межзубных перегородок, были неоднозначными и не служили основанием для четкой установки диагноза.

У всех обследованных больных начальной степенью генерализованного пародонтита имело место достоверное повышение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α на фоне малозначимого повышения уровня противовоспалительного ИЛ-4 в слюне.

Показатели ИЛ-1 β были в 3,3 раза, а ФНО- α в 2,9 раза выше по сравнению с группой здоровых доноров (табл. 2).

Допустимо, что незначительное повышение в ротовой жидкости противовоспалительного ИЛ-4 можно рассматривать как недостаточную компенсаторную реакцию, не способную ингибировать опосредованную резорбцию костной ткани посредством повышения внутриклеточного кальция в остеобластах. Нельзя исключать, что одновременное увеличение концентрации ИЛ-1 β и ФНО- α у больных с начальной степенью генерализованного пародонтита является не только важным диагностическим тестом, но и ранним маркером резорбтивного процесса в костных структурах пародонта. Правомерность такого предположения нашла подтверждение при анализе цитокинового статуса у больных генерализованным катаральным гингивитом. Так, у большинства пациентов первой группы (86,7%) наблюдалось относительно устойчивое соотношение между про- и противовоспалительными цитокинами на нормальном уровне

функционирования, и только у 4 (13,3%) пациентов показатели основных цитокинов изучаемой системы не имели отличий в сравнении с таковыми больными второй группы. Причем активация ИЛ-1 β и ФНО- α имела место только у пациентов с трудно трактуемыми рентгенологическими признаками, характерными для гингивита и для начальной степени пародонтита. При проведении сопоставления продукции ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-4 у больных генерализованным катаральным гингивитом и начальной степенью генерализованного пародонтита у больных с идентичным клиническим проявлением воспалительного процесса в краевом пародонте мы пришли к выводу, что по мере появления резорбтивного процесса в костных структурах альвеолярных отростков в области верхушек межзубных перегородок концентрация провоспалительных цитокинов, ФНО- α и, особенно, ИЛ-1 β в смешанной слюне нарастает.

Таким образом, в данном исследовании представлены свидетельства, что ранним объективным индикатором резорбтивного процесса в костных тканях пародонта у больных генерализованным катаральным гингивитом является гиперпродукция провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α , длительно сохраняющаяся в течение всего периода наблюдений.

Таблица 2

Уровни продукции цитокинов у исследуемых (M \pm m)

Цитокины	Группы исследуемых		
	пациенты, страдающие хроническим генерализованным катаральным гингивитом (n=30)	пациенты, страдающие начальной стадией генерализованного пародонтита с хроническим течением заболевания (n=30)	контрольная группа (n=20)
ИЛ-1 β (пг/мл)	68,3 \pm 3,6	134,1 \pm 6,3*	61,8 \pm 2,4
ФНО- α (пг/мл)	50,5 \pm 5,4	77,8 \pm 6,4*	44,2 \pm 2,1
ИЛ-4 (пг/мл)	65,8 \pm 3,3	78,5 \pm 5,4*	68,9 \pm 4,0

Примечание. *p<0,05 достоверно по отношению к нормативным значениям.

ВЫВОДЫ

1. При хроническом генерализованном катаральном гингивите наиболее частыми являются условно-патогенные микроорганизмы *Str. heptoliticus*, *Peptostreptococcus*, *Str. sanguinis* и *Str. aureus*, *Str. epidermidis*, заселяющие общую зубодесневую эконишу (>104 КОЕ/мл). Появление

в десневой ткани представителей основных пародонтопатогенных бактерий является предвестником развития в ней начальной степени генерализованного пародонтита.

2. Стойкое повышение ИЛ-1 β и ФНО- α в нестимулированной ротовой жидкости (слюне)

наряду с обсеменением десневых тканей пародонта патогенными микроорганизмами у больных хроническим катаральным гингивитом

позволяет считать их маркерами ранней (до-рентгенологической) стадии развития у них генерализованного пародонтита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов Н.Н. Причины широкого распространения тяжелых форм воспалительных заболеваний пародонта / Н.Н. Белоусов // Пародонтология.- 2005. – Т. 36, № 3. – С.26-29.
2. Машенко И.С. Заболевания пародонта / И.С. Машенко. – Днепропетровск: Коло, 2003. – 271 с.
3. Цепов Л.М. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта / Л.М. Цепов, А.И. Николаев, Е.А. Михеева. – Москва: МедПресс, 2008. –272 с.
4. Cochran D.L. Inflammation and bone loss in periodontal disease / D.L. Cochran // J. Periodontol. – 2008. – Vol. 79. – P. 1569-1576.
5. Immunological and microbiologic profiles of chronic and aggressive periodontitis subjects / B. Rescala, W. Rosalem, R.P. Teles, R.G. Fischer [et al.] // J. Periodontol. – 2010. – Vol. 81. – P. 1308-1316.
6. Manchini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Manchini, A.O. Garbonara, S.F. Heremans // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2, N 6. – P. 234-235.
7. Michael P.M. Immunological and Inflammatory Aspects of Periodontal Disease / P.M. Michael // Continuing Education Course. – 2013. – P. 1-18.

REFERENCES

1. Belousov NN. [Causes widespread severe inflammatory periodontal disease]. Periodontology 2005;36(3):26-29. Russian.
2. Mashchenko IS. [Periodontal disease]. Dnepropetrovsk: Colo. 2003;271. Russian.
3. Cepov L, Nikolaev A, Mikheeva E. [Diagnosis, treatment and prevention of periodontal disease]. MEDpress. 2008;272. Russian.
4. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. J Periodontol. 2008;79:1569-76.
5. Rescala B, Rosalem W, Teles RP, Fischer RG, Haffajee AD, Socransky SS, Gustafsson A, Figueredo CM. Immunological and microbiologic profiles of chronic and aggressive periodontitis subjects. J. Periodontol. 2010;81:1308-16.
6. Manchini G, Garbonara AO, Heremans SF. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry. 1965;2(6):234-5.
7. Michael PM. Immunological and Inflammatory Aspects of Periodontal Disease. Continuing Education Course 2013;1-18.

Стаття надійшла до редакції
05.09.2016



УДК 616.314.17-036.1-031.81:612.017

А.А. Гударьян,
Н.Б. Кузьяк*,
И.И. Дроник*

**КЛИНИЧЕСКИЕ, МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ,
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГНОЙНОГО ПРОЦЕССА
В ПАРОДОНТЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра хирургической стоматологии, имплантологии и пародонтологии
(зав. – к. мед. н. Н.Г. Идашкіна)

ул. Дзержинского, 9, Днепр, 49044, Украина

ГУ «Буковинский государственный медицинский университет»*

кафедра ортопедической стоматологии

(зав. – к. мед. н. Н.Б. Кузьяк)

Театральная пл., 2, Черновцы, 58002, Украина

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

Oral surgery, implantology and periodontology department

Dzerzhinsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

e-mail: gudaryan@list.ru

SE «Bukovinian state medical university»*

Department of prosthetic dentistry

Theatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine

e-mail: office@bsmu.edu.ua

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, перекисное окисление липидов, иммунодефицит, биоценоз
Key words: generalized periodontitis, lipid peroxidation, immunodeficiency, biocenosis.

Реферат. Клінічні, мікробіологічні, імунологічні та метаболічні особливості виникнення гнійного процесу в пародонті у хворих на хронічний генералізований пародонтит. Гудар'ян О.О., Кузьяк Н.Б., Дронік І.І. У статті доведено значення процесів вільнорадикального окиснення, місцевих імунологічних порушень та особливостей біоценозу пародонтальних тканин, їх роль у виникненні гнійного процесу в пародонті у 64 хворих на хронічний генералізований пародонтит I-II ступеня тяжкості. За сукупністю клінічних, мікробіологічних і метаболічних результатів досліджень, проведених у хворих, виявлено, що формування гнійного процесу в пародонтальних тканинах пов'язано з домінуванням в ясенній еконіші стафілококової, фузоспілярної інфекції, дефіцитом секреторного імунітету слизової оболонки порожнини рота, інтенсивністю перекисного окиснення ліпідів і пригніченням антиоксидантного захисту. Встановлено, що нормалізація рівнів імуноглобулінів, особливо sIgA, цитокінів (IL-1β, ФНП-α), функціонування ПОЛ і АОЗ є основними маркерами поліпшення клінічної картини захворювання.

Abstract. Clinical, microbiological, immunological and metabolic features of purulent process occurrence in the periodontium in patients with chronic generalized periodontitis. Gudaryan A.A., Kuznyak N.B., Dronik I.I. Significance of processes of free lipid peroxidation, local immunological disorders and features of biocenosis of periodontal tissues and their role in the occurrence of purulent process in the periodontium in 64 patients with chronic generalized periodontitis of I-II severity degree is proved. By total of results of clinical, microbiological and metabolic studies in patients it was showed, that formation of purulent process in periodontal tissues is due to the dominance in the gingival eoniche of staphylococcus, fuzospiliar infection, deficiency of secretory immunity of the oral mucosa, intensity of lipid peroxidation and inhibition of antioxidant protection. It was found that the normalization of the levels of immunoglobulins, especially of sIgA, cytokines (IL-1β, TNF-α), the operation of POL and AOP are the main markers of improved clinical picture of the disease.

Значительный прогресс в изучении патогенеза генерализованного пародонтита, в разработке современных методов диагностики, адекватное лечение новыми высокоэффективными лекарственными средствами позволяли достичь

несомненных успехов в борьбе с этим заболеванием [1, 5, 6]. Однако одной из основных проблем остаются трудно поддающиеся комплексной терапии гнойно-воспалительные процессы в тканях пародонта, которые инициируют

тяжелые деструктивные повреждения тканей пародонтального комплекса, приводящие к быстрой потере зубов [4, 6].

Согласно современным представлениям, в формировании гнойных осложнений в пародонтальных структурах больных генерализованным пародонтитом участвует целый ряд факторов, среди которых важное значение имеют изменение биоценоза пародонтальной экониши и нарушения местного и системного иммунитета [7, 8].

Гнойное воспаление при достаточной длительности и интенсивности проявления характеризуется повреждением различных метаболических систем, в том числе и перекисного окисления липидов.

Комплексное изучение биоценоза пародонтальной экониши, метаболизма местного секреторного иммунитета больного хроническим генерализованным пародонтитом с гнойными осложнениями весьма актуально и продиктовано стремлением к углублению и уточнению знаний о некоторых звеньях формирования в пародонтальных тканях очагов гнойно – инфекционного процесса, ибо этот вопрос до настоящего времени в литературе освещен недостаточно. Имеются лишь малочисленные, в большинстве своем противоречивые сведения о характере изменений гуморального и клеточного иммунитета при данной патологии и особенностях лечения гнойного процесса в десневых тканях.

Исходя из изложенного, выявление лидирующих видов возбудителей гнойного процесса, а также состояния иммунных и биохимических факторов у больных генерализованным пародонтитом должно быть основой для разработки эффективных схем для лечения заболевания. В свою очередь, отсутствие этих необходимых данных объясняет стереотипный подход к назначению и проведению комплексной медикаментозной терапии в стоматологической практике и до последнего времени.

При лечении генерализованного пародонтита с гнойно-инфекционными осложнениями отсутствует единый подход в методах, направленных на устранение гнойного экссудата из пародонтальных карманов. Используемая преимущественно локальная и системная антибактериальная терапия в комплексе с рациональными профессиональными гигиеническими мероприятиями не дает ожидаемых результатов, процесс лечения длительный, результаты не стабильные. Перспективным направлением в этой области представляется энзимотерапия.

Цель исследования: изучить микробиологические, иммунологические и метаболические особенности генерализованного хронического пародонтита с гнойным процессом в пародонтальных тканях и разработать на этой основе оптимальную схему лечения этого заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования являлись 64 больных хроническим генерализованным пародонтитом 1 и 2 степени тяжести, в возрасте от 25 до 45 лет (средний возраст $37,4 \pm 1,3$ года) из них было женщин – 33 (51,6%) и мужчин – 31 (48,4%).

По степени тяжести патологического процесса в пародонте у обследованных распределение было следующим: 1 степень установлена у 33 больных; 2 степень – у 31 больного.

С учетом клинического проявления хронического генерализованного пародонтита больные на начальном этапе исследования были разделены на две группы: основную и группу сравнения.

Основную группу сформировали из 34 больных хроническим генерализованным пародонтитом, в анамнезе которых и на текущий момент отмечалась гнойная экссудация из пародонтальных карманов. У представителей данной группы диагностирована преимущественно 2 степень тяжести заболевания (в 76,5% случаев).

В группу сравнения включались больные хроническим генерализованным пародонтитом (31 чел.), у которых воспалительный процесс в пародонтальных тканях протекал без гнойных осложнений. Причем в данную группу подбирались пациенты, по всем показателям (полу, возрасту, тяжести заболевания) соответствующие больным основной группы.

Диагностика генерализованного пародонтита основывалась на критериях общепринятой в Украине классификации воспалительных болезней пародонта, учитывались клинические и рентгенологические данные [1].

Для стандартизации лабораторных результатов, соответствующих нормативным значениям, была создана контрольная группа, сопоставимая по возрасту и полу, состоящая из 20 практически здоровых лиц без клинических признаков патологии пародонта.

При поступлении в клинику в обязательном порядке у всех пациентов и лиц контрольной группы (добровольцы) было получено письменное согласие на проведение тех либо других исследований. С больными обговаривались тактика предполагаемого лечения и ее ожидаемые результаты.

Всем больным проводилось общепринятое комплексное клиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза, проводилась объективная оценка состояния тканей пародонта, изучался уровень гигиенического ухода за полостью рта. Клиническую картину оценивали с учетом изменения пародонтальных индексов. С этой целью проводилась оценка уровня гигиены полости рта по индексу Силнесса-Лоэ (Silness J., Loe H., 1962), интенсивности воспаления по степени кровоточивости десен на основании индекса Мюллемана (Muhlemann H.R., 1971), а также показателей папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса, определяли подвижность зубов и глубину пародонтальных карманов, наличие в них гнойного экссудата. Для оценки степени тяжести развившейся патологии использовали пародонтальный индекс PI Russel (1956) [2].

Для выявления степени и характера деструкции костной ткани альвеолярного отростка использовали ортопантомографию как методику, наиболее объективно отражающую состояние краевых отделов кости альвеолярного отростка и взаимоотношения его с зубами. Исследования проводили на цифровом ортопантомографе по стандартной методике получения снимков.

Лабораторные исследования заключались в изучении биоценоза пародонтальной экониши, состояния местного секреторного иммунитета, антиоксидантной системы защиты и процессов перекисного окисления липидов.

Микробиологическая диагностика основывалась на результатах посевов содержания пародонтальных карманов, взятого сорбирующими штифтами № 30 на питательной среде. Экспресс – диагностика анаэробных бактерий осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

При классическом бактериологическом исследовании идентификация видов микроорганизмов проводилась на основе изучения комплекса морфологических, культуральных и биохимических свойств, в том числе с использованием тест-системы АРІ (Франция) по стандартной методике, согласно инструкции производителя.

Субстратом для иммунологических исследований избрана нестимулированная слюна, которую собирали в одно и то же время – утром, натошак, в мерные пробирки, путем сплевывания. Собранную ротовую жидкость центрифугировали при 3000 об/мин в течение 20 минут. Надосадочную жидкость использовали как материал, в котором исследовали уровни концентрации основных классов иммуноглобулинов

(sIgA, IgA, IgG и IgM), интерлейкинов (ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-4), а также продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы защиты (АОЗ).

Определение концентрации иммуноглобулинов в слюне проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест-системы фирм «Протеиновый контур», «Полигност» (г. Санкт-Петербург).

Определение в смешанной нестимулированной слюне концентрации ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-4 проводили также методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью реагентов фирмы «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) способом разработчиков.

Выраженность перекисного окисления липидов оценивали по содержанию в сыворотке крови гидроперекисей и малонового диальдегида. Антиокислительная активность слюны определялась по степени подавления липопероксидации *in vitro* в присутствии биологической жидкости (Волчеровский А.И. и соавт., 1991). Изучение других показателей антиоксидантной защиты проводилось по уровням супероксид дисмутаза и каталазы в эритроцитах десневой крови (Чевари С.И. и соавт., 1991).

Статистическая обработка полученного материала проведена стандартными методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 7,0» для IBM PC по стандартной методике. Результаты выражали в виде $M \pm m$ и считали их достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные клинические исследования непосредственно после поступления в клинику свидетельствуют о том, что единственным дифференциальным признаком в отличии одной группы от другой было наличие или отсутствие у них гнойного экссудата в пародонтальных карманах. У больных обеих групп субъективные (жалобы) и другие объективные критерии, характеризующие состояние пародонтальных тканей, оказались примерно одинаковыми. Не имели существенных различий и значения пародонтальных индексов. Рентгенологические изменения четко соответствовали степени тяжести заболевания, указывали на то, что патологический процесс в тканях пародонта носил генерализованный характер. Глубина пародонтальных карманов у больных основной группы и группы сравнения колебалась в пределах от 3,6 до 6,1 мм (в среднем $4,3 \pm 0,2$ мм и $4,5 \pm 0,2$ мм). Обильные грануляции чаще выявлялись у больных основной группы (в 82,4% случаев против 20% случаев у больных группы сравнения).

Полученные в результате микробиологических исследований данные свидетельствовали о том, что у представителей обеих групп с одинаковой частотой выделялись пародонтогенные микроорганизмы - *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*. Наряду с этим, у больных группы сравнения выявляли полимикробный пейзаж в основном представленными факультативными стрептококками (в 73,3%) в ассоциации с пародонтопатогенной флорой. Напротив, у пациентов основной группы установленный неблагоприятный фон в изменении спектра патогенных и условно – патогенных микроорганизмов, который был обусловлен появлением не свойственных хроническому воспалительному процессу без гнойных осложнений бактерий: золотистых стафилококков, коагулазонегативных стафилококков, грибов рода Кандида, фузобактерий, энтеробактерий. При этом доминирующее значение в ассоциациях с основными пародонтогенными возбудителями занимали стафилококки и грибы рода Кандида. Их появление в пародонтальной эконисше больных хроническим генерализованным пародонтитом, вероятно, и является одним из факторов, запускающих гнойный процесс, причем в виде инфекционно-токсического варианта.

При исследовании исходного иммунологического статуса отмечена статистически значимая разница в содержании основных классов иммуноглобулинов у больных основной и группы сравнения. Привлекало внимание более существенное снижение уровней sIgA на фоне некоторого повышения продукции IgG и IgA при неизменной концентрации IgM в слюне, что свидетельствовало о большей недостаточности и напряженности компенсаторного реагирования местной иммунной защиты на антигенную бактериальную стимуляцию у данного контингента больных. Напротив, у представителей группы сравнения отмечено только менее значимое падение содержания в ротовой жидкости sIgA и IgM, которое свидетельствовало о нарушении биоцидной функции слизистой оболочки полости рта и наличии у них умеренного местного иммунного дефицита.

Проведенное на момент поступления в клинику исследование основных цитокинов в секрете ротовой жидкости и последующий анализ полученных результатов выявил у больных основной и группы сравнения общие закономерности в изменении продукции провоспалительных интерлейкинов, которые ха-

рактеризовались однонаправленностью нарушений функционирования цитокиновой системы. Однако, несмотря на аналогичную активность проявления воспалительного процесса у больных обеих групп, появление гнойно-инфекционных осложнений сопровождалось большей экспрессией продукции ИЛ-1 β и ФНО- α и нарушением уровней ИЛ-4 в слюне. Такая тенденция, очевидно, связана с тем, что интенсивность резорбтивных процессов в костных структурах пародонтального комплекса у больных основной группы значительно превышает таковую у представителей группы сравнения.

При анализе исходных показателей ПОЛ и АОЗ выявлено, что процессы радикального окисления липидов имеют большое значение в развитии гнойного воспаления в пародонтальных тканях у больных хроническим генерализованным пародонтитом, о чем свидетельствует достоверно большое накопление МДА и гидроокисей липидов в плазме и, особенно, в клеточных элементах крови (эритроцитах), чем у пациентов, не имеющих этого осложнения. Приведенные изменения регистрировались у больных основной группы на фоне более существенного снижения и активности ключевых ферментов антиоксидантной системы защиты супероксиддисмутазы и каталазы по сравнению с такими же показателями у больных генерализованным пародонтитом, не имеющих гнойных очагов в околозубных тканях.

Таким образом, по совокупным результатам клинических, микробиологических и метаболических исследований, проведенных у больных хроническим генерализованным пародонтитом, и их итоговому анализу становится очевидным, что формирование гнойного процесса в пародонтальных тканях у данной категории лиц связано с доминированием в десневой эконисше стафилококковой, фузоспилиарной инфекции, дефицитом секреторного иммунитета слизистой оболочки полости рта, интенсификацией перекисного окисления липидов и угнетением антиоксидантной защиты.

С учетом полученных данных нами проведено лечение 34 больных хроническим генерализованным пародонтитом, имеющих гнойные осложнения в пародонтальных тканях.

Для изучения эффективности применяемых способов лечения были сформированы 2 группы больных идентичного возраста, пола, с одинаковой тяжестью заболевания и сопоставимыми лабораторными показателями. Такое равенство между группами оправдано, так как только в случае получения лучших результатов в

основной группе больных, получавших разработанную схему лечения, в сравнении с контролем, можно говорить о преимуществах предполагаемой терапии.

На начальном этапе лечение больных 1 и 2 группы включало следующие лечебные мероприятия: обучение пациентов рациональной и контролируемой гигиене полости рта, проведение профессиональных гигиенических вмешательств (удаление зубных осложнений и устранение других вредно действующих факторов), сочетающихся с использованием местной антибактериальной терапии хлоргексидин содержащими средствами, удаление грануляций из пародонтальных карманов (методом открытого кюретажа). За неделю до оперативных вмешательств больным 1 (основной) группы назначали протеолитические ферменты (трипсин 10 мг внутримышечно и лидазы 65 ЕД в 10 мл 0,5% раствора новокаина в виде инстилляций в пародонтальные карманы в течение 6-7 дней).

В качестве общей антибактериальной терапии больным 1 группы (основная) был избран амоксилав, обладающий выраженным антимикробным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий, в том числе и основным пародонтопатогенным, обладающим иммуноадьюктивным действием (усиливающим иммунные реакции). Препарат вводили внутримышечно, по 875/125 мг в сутки, курсом от 5 до 6 инъекций. Учитывая, что в этиологической структуре гнойного процесса у больных хроническим генерализованным пародонтитом наряду с пародонтогенными бактериями и стафилококками важное место занимают грибы рода Кандида, больным одновременно с системной антибактериальной терапией назначался споровый пробиотик Биоспорин (по 1 суппозиторию на ночь, курсом до 8-10 дней).

Иммунорегулирующую терапию в 1 группе осуществляли ликолипидом. Больным 2 группы (сравнения) проводилась стандартная общая терапия антибиотиком линкомицином (по 0,5г, внутримышечно, три раза в сутки, на протяжении 6-7 суток) и коррекция иммунологических расстройств реофероном, а в качестве антиоксидантной терапии витамин Е.

Эффективность применявшихся комплексов в каждой группе отдельно и в сравнении между собой анализировались с помощью сопоставляемого идентичного комплексного клинико-рентгенологического наблюдения и регистрации параметров динамических изменений изучаемых лабораторных показателей.

Анализ динамики клинико-лабораторных показателей выявил, что за время лечения положительные изменения произошли как в группе пролеченных по разработанной нами схеме, так и в группе получавших традиционное лечение. Однако у больных 1 группы они были более значимыми у большего числа лиц и проявлялись в более ранние сроки. У всех больных 1 группы уже на 4-5 сутки отмечен регресс основных симптомов воспаления и уменьшилось гноетечение из пародонтальных карманов. Подобная положительная динамика в клиническом проявлении заболевания у больных 2 группы отмечалась лишь на 13-15 день лечения.

Наряду с клиническими наблюдениями, на преимущество использования разработанного метода лечения хронического генерализованного пародонтита перед традиционной терапией указывали и динамические изменения основных пародонтальных индексов. К концу первой недели после лечения значение индексов гигиены у 94,1% больных соответствовали принятой норме, и менее чем у половины пациентов 2 группы (в 40% случаев). В этот период исследований выделения гнойного экссудата из пародонтальных карманов зарегистрировано у 3-х (8,8% случаев) больных 1 группы и у 8 (26,7%) – 2 группы наблюдения, пролеченных традиционным методом. Полный регресс основных клинических признаков наличия воспаления и отсутствие гнойного процесса в пародонтальных тканях отмечен под влиянием разработанного метода лечения хронического генерализованного пародонтита у всех 100% больных на 9-10 день лечения, а у больных группы сравнения у 73,3% больных на 15-16 день после лечения. У остальных пародонтальные индексы и пробы указывали на наличие остаточных, маловыраженных воспалительных явлений в пародонтальных тканях и наличие незначительного, скудного выделения из патологических карманов гнойного экссудата.

Результаты клинического и рентгенологического обследования через 6 месяцев после лечения показали, что положительный эффект оставался таким же через год и более, отмечалось рецидивирование инфекционно-гнойного процесса и возобновление хронического воспаления в пародонтальных тканях у 12,5% наблюдаемых, у остальных зарегистрирована клинико-рентгенологическая стабилизация процесса. В те же сроки в 1 группе увеличился процент больных с незначительными ухудшениями клинико-рентгенологической картины заболевания, что выражалось рецидивом

воспаления и гноетечения из пародонтальных карманов соответственно через 6 месяцев после лечения у 14,7%, а через 12 месяцев у 26,5% больных, у которых по завершении традиционного лечения удалось полностью купировать основные симптомы заболевания и добиться прекращения гнойного процесса в пародонте.

Полученные клинические данные и микробиологический мониторинг также продемонстрировали более высокую эффективность разработанной схемы комплексной терапии по сравнению с традиционным методом лечения хронического генерализованного пародонтита. При использовании амоксицикла в комбинации с пробиотиком биоспорином элиминация большинства предполагаемых возбудителей инфекционно-воспалительного процесса в пародонтальных тканях достигалось к концу первой недели лечения у подавляющего числа больных

(у 88,2%), а нормализация биоценоза отмечена у всех наблюдаемых через 25-30 дней после завершения лечебных процедур и сохранялась в более поздние сроки дентального наблюдения (табл. 1). Худший антибактериальный исход был получен у больных, получавших традиционную антибактериальную терапию. Сроки ликвидации патогенных и условно-патогенных бактерий пародонтальных карманов затягивались более чем на 5-6 дней и у меньшего числа лиц после проведенного лечения восстановление нормальной структуры бактериальной флоры в межзубных пространствах (в 73,5% случаев). Через 6 месяцев после лечения у этих больных наблюдалось ухудшение со стороны биоценоза в пародонтальной эконисше, которое выражалось рецидивами стафилококковой инфекции и пародонтогенных бактерий у 12 (40%) исследуемых.

Таблица 1

Видовой состав пародонтальной микрофлоры у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом без и с инфекционно-гнойным процессом в пародонте

Микроорганизмы	Пациенты без гнойных очагов в пародонтальных тканях (n=30)		Пациенты с гнойными очагами в пародонтальных тканях (n=34)		Контрольная группа (здоровые доноры) (n=20)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
<i>P. intermedia</i>	16	53,3	18	52,9	0	0
<i>P. gingivalis</i>	14	46,7	13	38,2	0	0
<i>A.actinom.com</i>	7	23,3	8	23,5	0	0
<i>B. forsivus</i>	14	46,7	11	32,4	0	0
<i>T. denticola</i>	13	43,3	12	35,3	0	0
<i>Staphylococcus spp.</i>	3	10	24	70,6	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	6,7	15	44,1	0	0
Коагулонегативные	2	6,7	6	17,6	0	0
<i>Streptococcus spp.</i>	19	63,3	21	61,7	3	15
<i>Enterobacteriaceae</i>	0	0	8	23,5	0	0
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	14	46,7	14	41,2	3	15
<i>Bacteroides spp.</i>	0	0	9	26,5	0	0
<i>Candida</i>	1	3,3	9	26,5	1	5

Таблиця 2

Показатели цитокинового профиля у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом без и с инфекционно-гнойным процессом в пародонте (M±m)

Показатели цитокинового статуса	Группы исследуемых		
	пациенты без гнойных очагов в пародонтальных тканях (n=30)	пациенты с гнойными очагами в пародонтальных тканях (n=34)	контрольная группа (здоровые доноры) (n=20)
ИЛ-1β (пг/мл)	140,3±4,6*	298,5±7,6* **	62,4±2,2
ФНО-α (пг/мл)	10.2±8,1*	156,4±6,5* **	43,3±2,1
ИЛ-4 (пг/мл)	118,9±6,2*	47,7±3,9* **	71,4±3,6

Примечания: *p<0,05 – достоверно по отношению к нормальным значениям; ** p<0,05 – достоверно по отношению к пациентам без гнойных очагов.

В дальнейшем было установлено, что положительные клинические результаты у больных 1 группы были связаны не только со способностью разработанного лечебного комплекса устранять патогенную микрофлору, но и вызывать стойкую нормализацию местного гуморального иммунитета, интерлейкинового статуса и процессов перекисного окисления липидов (табл. 2, табл. 3). Нужно особо заметить, что при условии устранения изменений со сто-

роны лабораторных показателей отмечался моментальный клинический эффект: ликвидировалось воспаление в пародонте и прекращалось гноетечение из пародонтальных карманов. Напротив, при выраженной тенденции к нормализации уровней иммуноглобулинов, особенно sIgA, цитокинов (ИЛ-1β, ФНО-α), функционирования ПОЛ и АОЗ регистрировались у пациентов обеих групп лишь улучшенной клинической картиной заболевания.

Таблиця 3

Показатели системы ПОЛ – АОЗ у больных хроническим генерализованным пародонтитом I и II групп наблюдения (M±m)

Показатель свободорадикального окисления	Группы исследуемых		
	пациенты без гнойных очагов в пародонтальных тканях (n=30)	пациенты с гнойными очагами в пародонтальных тканях (n=34)	контрольная группа (здоровые доноры) (n=20)
МДА мк/мл	2,9± 0,4*	4,4± 0,2* **	1,7± 0,2
ГПЛ, ус.ед.	3,8± 0,3*	5,6± 0,4* **	3,2± 0,3
СОД Ед/мгНв	11,1± 0,4*	9,4± 0,4 * **	18,9± 0,5
Каталаза Ед/мгНв	596,4± 12,2*	513,6± 11,6* **	704,9± 12,8
АОА пл. %	15,5± 1,3*	28,7± 1,5* **	7,2± 0,9
АОА эр. %	39,4± 1,3*	32,6± 1,6* **	43,6± 1,9

Примечания: * - p≤ 0,05 – достоверно с группой здоровых; ** - p≤ 0,05 – достоверно с I группой больных.

ВЫВОДЫ

1. У больных хроническим генерализованным пародонтитом в период появления гнойных воспалительных явлений в пародонте имеют место иммунные дисфункции, характеризующиеся повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β и ФНО-α) и маловыраженной

тенденцией к накоплению провоспалительного ИЛ-4.

2. У больных хроническим генерализованным пародонтитом с гноетечением из пародонтальных карманов выявлено более существенное снижение активности ключевых ферментов

антиоксидантной системы – супероксиддисмутазы и каталазы по сравнению с этим показателем у пациентов без гнойных очагов.

3. Золотистый стафилококк в ассоциациях с коагулонегативным стафилококком, пепто-

стрептококками, фузобактериями и энтеробактериями занимают ведущее положение в этиологии гнойного осложнения воспалительного процесса в пародонте больных хроническим генерализованным пародонтитом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грудянов А.И. Заболевания пародонта / А.И. Грудянов. – Москва: Мед. информ. агентство, 2009. – 336 с.
2. Мащенко И.С. Заболевания пародонта / И.С. Мащенко. – Днепропетровск: Коло, 2003. – 271 с.
3. Мюллер Ханс-Питер. Пародонтология / Ханс-Питер Мюллер. – Львов: ГалДент, 2004. – 256 с.
4. Cochran D.L. Inflammation and bone loss in periodontal disease / D.L. Cochran // J. Periodontol. – 2008. – Vol. 79. – P. 1569-1576.
5. Delves P.J. The immune system. Second of two parts // P.J. Delves, I.M. Roitt // J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 108-117.

6. Kebschull M. Periodontal microbial complexes associated with specific cell and tissue responses / M. Kebschull, P.N. Papapanou // J. Clin. Periodontol. – 2011. – Vol. 38. – P. 17-27.
7. Michael P.M. Immunological and inflammatory aspects of periodontal disease / P.M. Michael // Continuing education course. – 2013. – P. 1-18.
8. Socransky S.S. Periodontal microbial ecology / S.S. Socransky, A.D. Haffajee // Periodontol. – 2005. – Vol. 38. – P. 135-187.

REFERENCES

1. Grudyanov AI. [Periodontal diseases]. Moscow: Publishing House "Medical Information Agency". 2009;336. Russian.
2. Mashchenko IS. [Periodontal disease]. Dnepropetrovsk: Colo. 2003;271. Russian.
3. Muller HP. [Periodontics]. L'vov. GalDent. 2004;256. Russian.
4. Cochran D.L. Inflammation and bone loss in periodontal disease. Periodontol. 2008;79:1569-76.
5. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. Second of two parts. J Med. 2000;343:108-17.

6. Kebschull M, Papapanou PN. Periodontal microbial complexes associated with specific cell and tissue responses. J Clin Periodontol. 2011;38:17-27.
7. Michael PM. Immunological and Inflammatory Aspects of Periodontal Disease. Continuing Education Course. 2013;1-18.
8. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. Periodontol 2005;38:135-187.

Стаття надійшла до редакції
05.09.2016



УДК 616.314-001-07-08-053.2

**Л.М. Яковенко,
В.П. Єфименко,
А.Ю. Макаревич*,
Т.О. Ковтун**

ТРАВМИ ТИМЧАСОВИХ І ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ У ДІТЕЙ (діагностичні заходи, лікувальна тактика)

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
кафедра хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії дитячого віку
(зав. – д. мед. н., проф. Л.М. Яковенко)
бул. Т. Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*
кафедра дитячої стоматології
(зав. – д. мед. н., проф. І.В. Ковач)
вул. Дзержинського, 9, Дніпро, 49044, Україна
National Medical University. O.O. Bohomolets
Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery of childhood
Shevchenko Blvd., 13, Kyiv, 01601, Ukraine
e-mail: nmu@nmu.ua
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»*
Department of Pediatric Dentistry
Dzerzhinsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: dsma@dsma.dp.ua

Ключові слова: травми зубів у дітей, вивих зуба, впродовження вивих зуба, повний вивих, репозиція та фіксація зуба, тимчасові зуби, постійні зуби

Key words: injuries of teeth in children, subluxation tooth, intrusion tooth, avulsion, reposition and fixing tooth, primary teeth, permanent teeth

Реферат. Травмы временных и постоянных зубов у детей (диагностические мероприятия, лечебная тактика). Яковенко Л.Н., Ефименко В.П., Макаревич А.Ю., Ковтун Т.А. Ретроспективный анализ 1147 историй болезней пациентов с травматическими повреждениями ЧЛО клиники кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии детского возраста НМУ им. А.О. Богомольца и 944 историй болезней пациентов с травматическими повреждениями ЧЛО клиники кафедры детской стоматологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» показал, что травматические повреждения зубов составляют около 18,8% от всех травм ЧЛО. Установлено, что в большинстве случаев причиной травм является падение ребенка - 60%, нанесение удара в область лица качелями или кулаком - 19%, другие причины - 21%. Чаще всего поражаются резцы верхней челюсти: центральные - около 70-80%, боковые - 10-20% как во временном, так и в сменном прикусе. Нижние резцы травмируются только в 1-6% случаев. Травмы временных зубов отмечались в 30-45% случаях. Целью исследования было определение основных диагностических приемов и лечебных мероприятий, которые использовались при травмах постоянных и временных зубов у детей разного возраста. Диагностические мероприятия включали проведение клинического и инструментального исследования. Из дополнительных методов обследования при травмах зубов в 90% случаев выполняли прицельную рентгенографию, 7-8% - ортопантомографию, 1-2% - КТ. При вывихах временных зубов рентгенологическое обследование выполнялось только при вколоченном вывихе. Алгоритмом лечебной тактики почти при всех видах вывихов временных зубов было удаление его без учета степени сформированности корня и функциональной способности зуба, что предполагает разработку показаний к сохранению их. Чаще всего для иммобилизации травмированных постоянных зубов использовали гладкую шину-скобу (85%), которая дешевая, проста в изготовлении, надежна для фиксации, индивидуальна по адаптации, но травмирование тканей пародонта при наложении её приводит к развитию воспалительных процессов в них. Альтернативными методами фиксации были Сплинт-системы, шинны-капты и зубо-десневые шинны. Актуальным остается вопрос о разработке щадящих фиксирующих систем, которые бы меньше травмировали ткани зуба и пародонта.

Abstract. Injuries of deciduous and permanent teeth in children (diagnostic measures, medical tactics). Yakovenko L.N., Iefymenko V.P., Makarevich A.Yu., Kovtun T.A. A retrospective analysis of 1147 patients' records from the clinic of the department of surgical dentistry and maxillofacial surgery of childhood of NMU Bogomolets and 944 case histories of patients with traumatic injuries of maxillofacial region in the clinic of the department of pediatric dentistry of SE «Dnepropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine» has shown

that traumatic damages to teeth make up 18.8% of all injuries in maxillofacial region. It was found that in most cases the cause of injury is fall of a child - 60%, punching on the face - 19%, other causes – 21%. Most often maxillary central incisors are affected - about 70-80%, lateral - 10-20% both in temporary and in shift bite. Lower incisors are injured only in 1-6% of cases. Injuries of the temporary teeth were observed in 30-45% of cases. The aim of the study was to determine the major diagnostic methods and therapeutic measures that have been used in trauma of permanent and temporary teeth in children of different ages. Diagnostic measures included clinical and instrumental studies. Of the additional survey methods of dental trauma in 90% of cases back-side X-ray, in 7-8% – orthopantomography, in 1-2% - CT were performed. In dislocations of temporary teeth X-ray examination was carried out only in impacted dislocation. Algorithm of treatment tactics for almost all kinds of temporary teeth dislocations was to remove it, not taking into account the degree of formation of the tooth root and functional ability of the tooth, that involves the development of the indications for their preservation. Most often, for the immobilization of the injured permanent teeth a smooth splin-clamp (85%) was used, it is cheap, easy to manufacture, reliable for fixing, individual as for adaptation, but when applied it leads to injury of periodontal tissues, the development of inflammatory processes in them. Alternative methods of fixation were splint systems, splint-caps and tooth-gum splints. There remains the question of development of non-invasive fixing systems, which would be less traumatized for the tooth and periodontal tissue.

Пошкодження зубів серед загальної кількості травм твердих тканин щелепно-лищевої ділянки (ЩЛД) у дітей становлять близько 50% [3, 9]. Травматичні ушкодження зубів у дітей зустрічаються значно частіше, ніж у дорослих [7, 12, 13]. Найчастіше травма зубів спостерігається у віковій групі 8-14 років, з максимальною частотою в 10-13 років [1, 9].

У хлопців-підлітків дентоальвеолярна травма зустрічається в 30-40%, а в дівчат того ж віку в 20-30% [8, 13]. За даними різних авторів, від 5% до 30% ушкоджуються переважно фронтальні зуби верхньої та нижньої щелеп як тимчасові, так і постійні [10, 13, 15].

Діагностика травм зубів має певні труднощі, особливо в пацієнтів молодшого віку (1,5-3 роки): неможливо зібрати анамнез, утруднений клінічний огляд. Також непростим завданням є проведення додаткових методів дослідження. Рентгенографічне обстеження в дітей такого віку доводиться проводити під загальним знеболюванням або медикаментозною седацією [1, 3, 7, 10].

Лікувальна тактика щодо травм постійних зубів (ПЗ) відома та зрозуміла – збереження ПЗ, фіксація їх положення в зубній дузі. Методи шинування, які найчастіше застосовують, а саме гладкі шини, погіршують стан травмованих зубів та тканин пародонта [6, 7, 14, 16]. Часто в подальшому такі зуби «висуваються» з альвеолярної дуги, розвиваються явища гінгівіту. Щодо лікування травм тимчасових зубів (ТЗ), то зазвичай такі зуби не зберігають, хоча вони мають велике функціональне значення для росту та розвитку щелеп, фізіологічного формування та топографо-анатомічного прорізування ПЗ [3, 8, 11, 14]. Загальною тактичною помилкою лікарів при всіх видах травм зубів є відсутність динамічного спостереження дитини до повного відновлення травмованого зуба.

Мета роботи – вивчення частоти та причин травм тимчасових та постійних зубів, визначення найбільш застосовуваних діагностичних, лікувальних заходів при таких травмах та їх ефективності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведений ретроспективний аналіз 1147 історій хвороб дітей із травмами кісток ЩЛД та зубів, які знаходились на лікуванні в клініці кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лищевої хірургії дитячого віку НМУ ім. О.О. Богомольця з 2009 по 2016 р. та 944 історій хвороб дітей із травмами кісток ЩЛД та зубів, які знаходились на лікуванні в клініці кафедри дитячої стоматології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» з 2014 по 2016 р. за розробленою картою обстеження [1]. Оцінка результатів аналізу діагностичних заходів та лікування проводилась з використанням екстенсивних показників, які характеризують структуру явища, відображають, яку частину становить окрема група одиниць у структурі всієї сукупності, та вимірюються у відсотках [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними клініки кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лищевої хірургії дитячого віку НМУ ім. О.О. Богомольця, травматичні ушкодження зубів становлять близько 18,8% від всіх травм ЩЛД. Так, із 1147 історій хвороб дітей із травмами кісток ЩЛД та зубів, які були проаналізовані за останні 7 років, 215 – хворі із травмами ТЗ та ПЗ. Такі дані співпадають з показниками клініки кафедри дитячої стоматології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Співвідношення частоти травми серед хлопчиків та дівчат - 2,1:1. Найбільша частота відзначена у віковій групі 7-15 років – 59,2%, що можна пояснити більшою активністю дітей у

цьому віці. Переважна більшість пацієнтів з Києва або Київської області – 96% всіх пацієнтів стаціонарного профілю.

Встановлено, що в більшості випадків причиною травм є падіння дитини – 60%, нанесення удару в ділянку обличчя гоїдалкою чи кулаком – 19%, інші причини – 21%. Нами виявлено, що найбільша кількість травм зубів та кісток ЩЛД (до 55%) припадає на період з травня по вересень, що пов'язано зі шкільними канікулами. У цей період відмічається збільшення побутової травми – до 65%, а також дорожньо-транспортної (до 30% випадків), здебільшого авто- і велосипедної. Ушкодження ЩЛД внаслідок автотравми завжди значно виражені, комбінуються з черепно-мозковою травмою, переломами, ранами та забиттями тканин інших анатомічних ділянок.

За нашими даними, найчастіше уражуються різці верхньої щелепи: центральні – близько 70-80%, бічні – 10-20%, як у тимчасовому, так і в змінному прикусі. Нижні різці травмуються лише в 1-6% випадків. Травми ТЗ відмічалися в 30-45% випадках.

До 2 років частіше зустрічалися вивихи ТЗ, бо вони ще не мають повністю сформованих коренів, отже і великого плеча опору. У віці від 2,5 до 5 років їхні корені продовжують формуватися, укріплюється їх зв'язок з альвеолярною кісткою, тому в цьому віці переважають переломи коронкової частини зубів. У період розсмоктування коренів ТЗ знов збільшувалася частота вивихів. Аналіз частоти окремих видів травм ПЗ показав, що пошкодження зв'язкового апарату зубів переважають у віці 6-12 років, тоді як твердих тканин – після 12 років. Це пояснюється більш лабільним, з біомеханічної точки зору, пародонтом, в якому переважають органічні компоненти, та незакінченим формуванням коренів ПЗ.

Неповний вивих ТЗ та ПЗ відмічався у 123 дітей, які отримували лікування в клініці кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії дитячого віку НМУ ім. О.О. Богомольця, що становило 57%. При цьому виді травми відбувалася зміна положення зуба в трьох напрямках: по вертикалі, по сагіталі та по трансверзалі. Зміщення травмованого зуба в оклюзійній площині спостерігалася в 31% випадків, поворот навколо повздовжньої осі – в 4%; у вестибулярному напрямку – в 56%, у бік порожнини рота – в 6%. Травмований зуб не змінював свого положення в 2% випадків. А от зміщення травмованого зуба у бік здорового відмічалася

всього в 0,1% випадків, тільки тоді, коли був відсутній сусідній зуб.

Неповний вивих ТЗ характеризувався підвищеною рухливістю зуба, чутливістю або болем на дотик чи перкусію. Короткочасна кровотеча із зубо-ясенної борозни спостерігалася в 2/3 випадках. При травмах ТЗ, незважаючи на ступінь сформованості чи резорбції кореня та функціональну спроможність зуба, не проводили додаткові методи обстеження хворих – прицільну рентгенографію, ортопантомографію, КТ-, бо зуб видаляли.

Неповний вивих ПЗ проявлявся болем у зубі, кровотечею з періодонтальної щілини, що вказувало на травму судин та волокон періодонта, зміною його положення в зубному ряду. Крім того, відмічали неможливість відкушувати їжу, закривати рот. Часто виявлявся набряк м'яких тканин обличчя в ділянці травмування. Відмічався набряк ясен, їх гіперемія. При неповному вивисі зуба пульпа гине не завжди, вітальність її частіше залишається у несформованому зубі. На рентгенограмі виявлялося розширення періодонтальної щілини (рівномірне чи нерівномірне). Додаткові методи обстеження при травмах ПЗ у дітей 6-7 років проводилися лише в 1/3 випадків з використанням премедикації або наркозу.

Лікувальна тактика при неповному вивисі ТЗ полягала у видаленні травмованого зуба. Аргументами лікарів у таких випадках були:

- ці зуби тимчасові і все одно випадуть;
- складність проведення рентгенографічного обстеження;
- важко фіксувати травмовані ТЗ – вони мають низьку коронкову частину, не виражена шийка зуба.

У поодиноких випадках при неповному вивиху групи ТЗ проводили їх імобілізацію за допомогою гладкої шини-скоби (рис. 1). У 65% випадків така дія лікарів призводила до розвитку зубо-щелепних деформацій.

Лікувальна тактика при неповному вивисі ПЗ визначалася залежно від виду зміщення травмованого зуба. У випадках незмінного положення ПЗ для фіксації його застосовували різні види шин або сплінт-систему (рис. 2).

Таким дітям, не раніше ніж через 2 тижні, проводили електроодонтодіагностику (ЕОД) травмованого зуба. При цьому враховували, який це зуб – зі сформованим коренем чи ні. ПЗ, які знаходяться у стадії формування кореня, також представляють значну проблему для ЕОД-обстеження внаслідок особливостей будови та розвитку сенсорного апарату пульпи. У такої

категорії пацієнтів за фізіологічну норму приймають показники ЕОМ зубів, що знаходяться на тій самій стадії формування коренів, що і зуб, який досліджується (3). Показники ЕОМ ПЗ, у яких корінь сформувався на 1/3-1/2 довжини – електробуджувальність відсутня або різко знижена до 150-200 мкА, а при сформованому корені ПЗ на 2/3 своєї довжини – 30-60 мкА. З розвитком зуба показники ЕОМ досягають

норми (2-6 мкА) лише до моменту повного формування коренів (3). ЕОД травмованого зуба проводили через 1 міс., 3 міс. та 6 міс. після травми. Якщо в динаміці даних ЕОД виявлялося збільшення показників, що свідчило про загибель пульпи, то проводили ендодонтичне лікування. Через місяць після травми знімали фіксуючий пристрій і спостерігали дитину на диспансерному обліку.



Рис. 1. Дитина 4 років з неповним вивихом 51, 52 зубів до та після фіксації їх за допомогою шини-скоби

При неповному вивисі з порушенням положення ПЗ проводили його репозицію. Для цього під місцевим провідниковим або загальним знеболюванням (залежно від психо-емоційного стану та віку дитини) зміщений зуб встановлювали в правильне положення, накладали гладку шину-скобу чи одномоментно виготовлену шину-капшу, яка фіксувала травмований та поряд

розташовані 2-3 зуби. У декількох випадках – у 3-х дітей (2,4%), у постійному прикусі зуб був зафіксований брекет-системою, бо вони отримували ортодонтичне лікування. При всіх видах іммобілізації травмований зуб не виводили з оклюзії, що призводило до перенавантаження тканин періодонта та, в подальшому, до часткового лізису кореня.



Рис. 2. Фіксація неповного вивиху 11, 21 зубів за допомогою сплінт-системи

У процесі лікування неповних вивихів ПЗ за допомогою гладкої шини-скоби значно порушувалася гігієна порожнини рота дитини. В середньому погіршення індексу гігієни за Федоровою-Володкіною становило 80%, пародонтального індексу РМА – 60%. Це майже в 100% призводило до розвитку різних запальних процесів ясен, зокрема гінгівіту, найчастіше гіпертрофічного, особливо у змінному прикусі (4). Також відмічалася травмування слизової оболонки губ дротяними лігатурами – утворювалися ерозії. Такі ускладнення потребували додаткових лікувальних заходів. Крім того, у змінному прикусі в 14 дітей, що становило 11,3%, відмічалася порушення фіксації шин. Виходячи з цього, можна сказати, що методики фіксації травмованих ПЗ мають ряд недоліків та не є досконалими, а саме: потребують вирішення питання щодо виключення травмованого зуба з оклюзії, пришліфовки коронок пошкоджених зубів або зубів-антагоністів.

Вважаємо за потрібне навести один з останніх випадків травми постійних зубів та нижньої щелепи у хлопчика 3. 13 років, який знепритомнів та впав підборіддям на асфальт. Каретою швидкої допомоги травмований був доставлений в обласну лікарню за місцем проживання, де був встановлений діагноз: травматичний перелом нижньої щелепи – двобічно суглобових відростків зі зміщенням, повний вивих 35, 44 зубів. Провели двощелепне шинування за допомогою шин Васильєва (рис. 3). Після цього хворий був

направлений для проведення МОС обох СНЩС у щелепно-лицеве відділення клініки кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії дитячого віку НМУ ім. О.О.Богомольця. Додаткове вивчення КТ, зробленого в обласній лікарні, показало, що 35 зуб знаходився в зубному ряду, а 44 зуб – у стані неповного вивиху – зміщений вестибулярно. Цілісність виросткових відростків зліва і справа була порушена: справа – переломовивих голівки, а малий фрагмент лівого відростка зміщений під кутом 60° (рис. 4). При огляді порожнини рота дитини перед операцією виявлено відсутність 44 та 35 зубів. Зі слів батьків, зуби були видалені під час шинування. Після обстеження та передопераційної підготовки хворого було проведено репозицію та МОС суглобових відростків з обох боків під загальним знеболенням. Призначена протизапальна терапія. Післяопераційна контрольна ортопантомографія показала порожні лунки 35 та 44 зубів (рис. 5). На наш погляд, видалення цих ПЗ було невиправданим, їх необхідно було фіксувати, а потім провести ендодонтичне лікування. У подальшому цьому хворому планується виготовлення часткового знімного протеза на нижню щелепу.

Впроваджений вивих ТЗ та ПЗ відмічався у 32 дітей, які отримували лікування в клініці кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії дитячого віку НМУ ім. О.О. Богомольця, що становило 15% випадків.



Рис. 3. Хворий 3. 13 років із травматичним переломом нижньої щелепи, вивихом 35, 44 зубів. Міжщелепне шинування за допомогою шин Васильєва

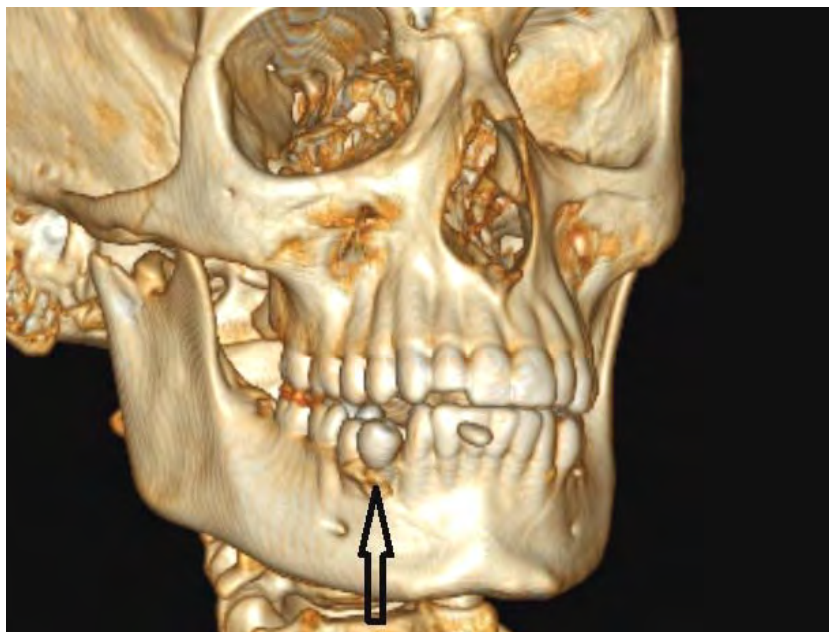


Рис. 4. КТ того ж хворого

Клінічна картина такого виду вивиху виявила зменшення висоти коронки зуба чи повне його зникнення, кровотечу із зубо-ясенної борозни, набряк м'яких тканин губи та ясен. Перкусія травмованого зуба давала «металевий» звук та була малоопозитивною. При пальпації альвеолярний відросток був потовщений за рахунок дислокованої коронки зуба. Для підтвердження діагнозу проводили прицільну рентгенографію

тільки у випадках травмованих ПЗ. На рентгеновському знімку ріжучий край коронки травмованого зуба на верхній щелепі розташований вище, а на нижній - нижче сусідніх зубів. Періодонтальна щілина часто не виявлялася. На наш погляд, для визначення лікувальної тактики, особливо у випадках, коли ПЗ вийшов за межі альвеоли, найбільш інформативним є проведення КТ.

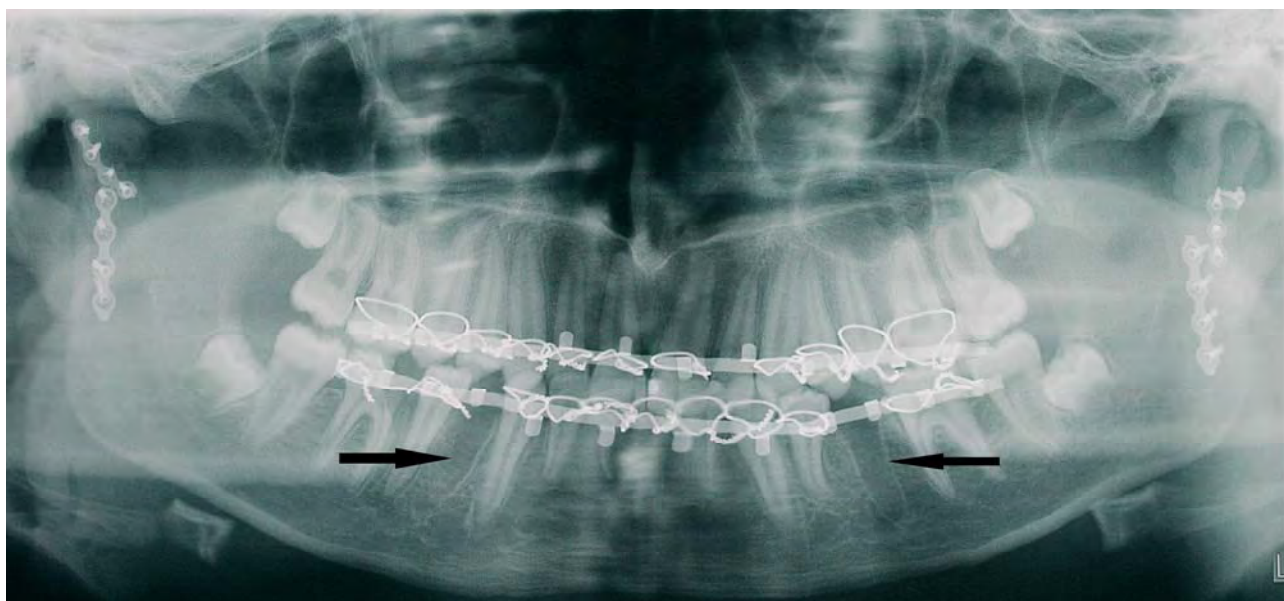


Рис. 5. Ортопантомограма того ж хворого після МОС обох СНЦС

На жаль, при впровадженому вивисі ТЗ завжди видалявся. Лише в 1% випадків у дітей

віком до двох років ТЗ залишали, сподіваючись на саморегуляцію його положення (рис. 6).



Рис. 6. Дівчинка П. 5 років, яка в 1,5 років отримала впроваджений вивих 61 зуба. Протягом трьох років 61 зуб поступово «прорізувався» і до сьогоднішнього часу досяг 2/3 висоти коронки

Лікувальна тактика щодо ПЗ у разі такого виду травми полягала в репозиції зуба та фіксації його згідно зі стандартним протоколом. В якості фіксуючих пристроїв використовували гладку шину-скобу (у 81% випадків) чи одномоментно виготовлену шину-каппу (рис. 7). Зазвичай знімали їх через два-три тижні. Протягом цього часу особливу увагу приділяли гігієні порожнини рота, а також проведенню протизапальної

терапії. Далі таку дитину спостерігав ортодонт, для попередження зубо-щелепних деформацій, та терапевт-стоматолог, який до 3-х місяців - кожний місяць, потім раз на 3 місяці, проводив ЕОД травмованого зуба для виявлення змін у пульпі або періодонті. Якщо в динаміці показники ЕОД зуба свідчили про загибель пульпи, то проводили його ендодонтичне лікування.



Рис. 7. Шина-каппа для фіксації вивихів зубів у дітей

Повний вивих зуба або травматичне видалення (авульсія) була встановлена у 34 дітей, що становило 16% від усіх травм зубів. Частіше уражалися різці верхньої щелепи (96%).

При цьому виді травми зуб втрачав всі зв'язки з альвеолою та м'якими тканинами (відбувався розрив тканин періодонта, циркулярної зв'язки, судинно-нервового пучка) і був відсутній у лунці. В деяких випадках відзначалися скальповані рани м'яких тканин альвеолярного па-

ростка та переломи його. На рентгенограмі відмічалася відсутність зуба в альвеолі, інколи – порушення цілісності кісткової тканини альвеолярного відростку (рис. 8).

Основним видом лікування при повному вивисі ПЗ була реплантація. ТЗ, незалежно від стану кореня, не підлягали реплантації. Успіх останньої залежить від збереження саме періодонта, який дуже чутливий до пересихання. Тому вкрай важливими є умови зберігання зуба до

реплантації. Є багато рекомендацій з цього приводу – в молоці або в слині в роті (ADA), у вологій серветці або воді і навіть в культуральних середовищах (Європейська асоціація стома-

тологів). На наш погляд, оптимальним і найдешевшим є утримання зуба в пакеті з 0,9% розчином NaCl, який бажано занурити в лід.



Рис. 8. Дитина К. 7 років з повним вивихом 11 зуба та прицільна рентгенографія травмованого зуба

Реплантацію і ведення пацієнта з повним вивихом ПЗ здійснювали згідно зі стандартним протоколом. Фіксацію проводили за допомогою дряної гладкої шини-скоби.

У тих випадках, коли зуб не знаходили або реплантація не мала успіху, дефект зубного ряда

заміщали знімним протезом (рис. 9). Ефективність цього виду лікування становила 60% позитивного результату. Це зумовлено як особливостями проведення реплантації, підготовки зуба, спостереженням за ним, фіксацією, так і організаційними проблемами.



Рис. 9. Хлопець Б. 14 р. після травматичного видалення 41, 42 зубів, якому був виготовлений частковий знімний протез на нижню щелепу, що дало змогу профілакувати формування вторинних деформацій фронтального відділу нижньої щелепи

ВИСНОВКИ

1. Ретроспективний аналіз 2091 історії хвороб показав, що травматичні ушкодження зубів становлять близько 18,8% від усіх травм ЩЛД у дітей. Найбільша частота відзначена у віковій групі 7-15 років. Співвідношення частоти травми серед хлопчиків та дівчат становило 2,1:1. Найчастіше травмуються фронтальні зуби верхньої щелепи, як у тимчасовому, так і в змінному прикусі. Травма ТЗ відмічена в 30-45% від усіх травм зубів. Вивихи ТЗ переважають до 2 років, а переломи в основному коронкової частини зубів - у віці від 2,5 до 5 років. Пошкодження зв'язкового апарату ПЗ переважають у віці 6-12 років, тоді як твердих тканин - після 12 років. Найчастіше зустрічався неповний вивих ТЗ та ПЗ - 57%.

2. Діагностичні заходи включали проведення клінічного та інструментального дослідження. З додаткових методів обстеження ПЗ в 90% випадків виконували прицільну рентгенографію, в 7-8% випадків – ортопантомографію, в 1-2% випадків – КТ. При травмах ТЗ рентгенологічне дослідження майже не виконувалося.

3. При всіх видах вивихів ТЗ останні видалялися, без урахування ступеня сформованості

коренів та функціональної спроможності зуба. Лише в 1-2% при впровадженому вивисі ТЗ лишали для самостійного прорізування. Така лікувальна тактика в 65% призводила до різних зубощелепних деформацій.

4. Найчастіше для іммобілізації травмованих та репонованих ПЗ використовували гладку шину-скобу (81%), яка дешева, проста у виготовленні, надійна для фіксації, індивідуальна щодо адаптації, але травмування тканин пародонта при цьому майже в 100 % призводить до розвитку запальних процесів у них. На другому місці за частотою використання стоять шинкаппа та зубо-ясенева шина – в 15% випадків. Але фіксація ними досить лабільна, зберігалася навантаження на травмований зуб. Використання адгезивної сплінт-системи у 3% пацієнтів забезпечувало надійну іммобілізацію. Однак полімерні матеріали фіксували зуби занадто жорстко та потребували препарування твердих тканин ПЗ. Вивчені існуючі види фіксації, які використовувалися в дітей, у 20-25% давали негативний результат.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Єфименко В.П. Аналіз архівного матеріалу клініки кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії дитячого віку НМУ за 2006-2010 р. р. / В.П. Єфименко // *Соврем. стоматология.* - 2011.- №4. - С.76-79

2. Зайцев В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – Санкт-Петербург: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2003. – 432 с.

3. Мартыянов И.Н. Лечение травматических вывихов зубов постоянного прикуса у детей: автореф. дис. на соискание учён. степени канд. мед. наук / И.Н. Мартыянов. – Санкт-Петербург, 2005. – 22 с.

4. Николаев А.И. Электроодонтодиагностика / А.И. Николаев, Е.В. Петрова. – Москва: МЕДпресс-информ, 2014. – 40 с.

5. Харьков Л.В. Диагностика и лечение травматических повреждений мышечкового отростка нижней челюсти у детей / Л.В. Харьков, В.П. Ефименко. – Киев: Книга-Плюс, 2010. – 120 с.

6. Andreasen J. O. Contradictions in the treatment of traumatic dental injuries and ways to proceed in dental trauma research / J.O. Andreasen, E. Lauridsen, F.M. Andreasen // *Dental Traumatology*, – 2010. – Vol. 26, N 1. – P. 16-22.

7. Von Arx T. Травматология молочных зубов. Клинические, диагностические и терапевтические аспекты // *Квинтэссенция*. – 2000. – № 3. – С. 53-64.

8. Dental trauma guide: A source of evidence-based treatment guidelines of dental trauma / J.O. Andreasen,

E. Lauridsen, T.A. Gerds [et al.] // *Dental Traumatology*. – 2012. – Vol. 28, N 2. – P. 142-147.

9. Dental trauma in children and young adults visiting a University Dental Clinic / Ivancic Jokic ND Bakarcic, V. Fugosic, M. Majstorovic [et al.] // *Dental Traumatology*. – 2009. – Vol. 25, N 1. – P. 84-87.

10. Ebeleseder K.A. Диагностика травмы зубов. Первичное обследование и типы повреждений / К.А. Ebeleseder, К. Glockner // *Квинтэссенция*. – 2000. – Т. 3. – С. 12-15.

11. Ebeleseder K.A. Последствия травмы зубов / К.А. Ebeleseder, К. Glockner // *Квинтэссенция*. – 2000. – № 3. – С. 66-68.

12. Oral and dental trauma in children and adolescents / G. Roberts, B. Scheer. – New York : Oxford University Press, 2010.

13. Prevalence of dental trauma in deciduous teeth of Brazilian children/ J.M. Ferreira, Fernandes de Andrade EM, C.R. Katz [et al.] // *Dental traumatology*. – 2009. – Vol. 25, N 2. – P. 219-223.

14. Traumatic Dental Injuries: a Manual / J.O. Andreasen, L. K. Bakland, M. T. Flores [et al.]. – Hoboken: John Wiley & Sons, 2011.

15. Traumatic intrusion of permanent teeth. Part 1. An epidemiological study of 216 intruded permanent teeth / Jens Ove Andreasen, Leif K Bakland, Rannva C Matras [et al.] // *Dental Traumatology*. – 2006. – Vol. 22, N 2. – P. 83-89.

16. Weiger R. Вывихнутый зуб / R. Weiger, M. Kalwitzki, C. Löst // *Квинтэссенция*. – 2000. – № 3. – С. 39-51.

REFERENCES

1. Iefymenko VP. [Analysis of archive material of Clinic of Department of Surgical Stomatology and Maxillofacial surgery of Child's of NMU from 2006-2010 years.]. *Sovremennaya stomatologiya*. 2011;4:76-79. Ukrainian.
2. Zaitsev VM. VM. Zaitsev, Lifyandsky VG., Marinkin VI. [Applied Medical Statistics] - St. Petersburg LLC "Publishing house FOLIO", 2003;432. Russian.
3. Martianov IN. [Treatment of traumatic dislocations of teeth permanent dentition in children]. The thesis abstract on competition of a scientific degree of candidate of Medical Sciences, St. Petersburg; 2005. Russian.
4. Nikolaev AI, Petrova EV. [Electric pulp test] Moscow, MEDpress-inform, 2014;40. Russian.
5. Kharkov LV, Iefymenko VP. [Diagnosis and treatment of traumatic lesions of mandibular condyle in children]. Kiev, Book Plus. 2010;120. Russian.
6. Andreasen JO, Lauridsen E, Andreasen FM. Contradictions in the treatment of traumatic dental injuries and ways to proceed in dental trauma research. *Dental Traumatology*. 2010;26(1):16-22.
7. Mon Arx T. Trauma of primary teeth. The clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Quintessence*. 2000;3:53-64.
8. Andreasen JO, Lauridsen E, Gerds TA, Ahrensburg SS. Dental trauma guide: A source of evidence-based treatment guidelines of dental trauma. *Dental Traumatology*. 2012;28(2):142-7.
9. Ivancic Jokic ND, Bakarcic, Fugosic V, Majstorovic M, Skrinjaric I. Dental trauma in children and young adults visiting a University Dental Clinic. *Dental traumatology: official publication of International Association for Dental Traumatology*. 2009;25(1):84-7.
10. Ebeleseder KA, Glockner K. Diagnosis of dental trauma. Initial evaluation and the types of injuries. *Quintessence*. 2000;3:12-15.
11. Ebeleseder KA, Glockner K. The consequences of dental trauma. *Quintessence*. 2000;3:66-68.
12. Roberts G, Scheer B. Oral and dental trauma in children and adolescents. Oxford; New York: Oxford University Press. 2010, 2. ed.
13. Ferreira JM, Fernandes de Andrade EM, Katz CR, Rosenblatt A. Prevalence of dental trauma in deciduous teeth of Brazilian children. *Dental traumatology: official publication of International Association for Dental Traumatology*. 2009;25(2):219-23.
14. Andreasen JO, Bakland LK, Flores MT, Andreasen FM, Andersson L. *Traumatic Dental Injuries: a Manual*. Hoboken: John Wiley & Sons; 2011.
15. Jens Ove Andreasen, Leif K Bakland, Rannva C Matras, Francis Meriam Andreasen. Traumatic intrusion of permanent teeth. Part 1. An epidemiological study of 216 intruded permanent teeth. *Dental Traumatology*. 2006;22(2):83-89.
16. Weiger R, Kalwitzki M, Löst C. Dislocated tooth. *Quintessence*. 2000;3:39-51.

Стаття надійшла до редакції
08.09.2016



УДК 613.955-056.2-071.3(477.83)

**В.І. Федоренко,
Л.В. Риза,
Л.П. Козак,
Л.М. Кіцула**

ДИНАМІКА ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ МОЛОДШИХ ШКОЛЯРІВ м. ЛЬВОВА

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
кафедра загальної гігієни з екологією
(зав. – д. мед. н., проф. В.І. Федоренко)
вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Department of general hygiene and ecology
Pekarska Str., 69, Lviv, 79010, Ukraine
e-mail: lnmu.fedorenkov.i@gmail.com*

Ключові слова: фізичний розвиток, динаміка, антропометричні показники, 7-річні та 9-річні школярі
Key words: physical development, the dynamics of anthropometric indices, 7-year-old and 9-year-old schoolchildren

Реферат. Динаміка фізического розвитку младших школьников г. Львова. Федоренко В.И., Риза Л.В., Козак Л.П., Кіцула Л.М. Цель работы – оценить особенности динамики физического развития 7- и 9-летних школьников г. Львова по антропометрическим показателям. Основанием для анализа динамики физического развития школьников 7 и 9 лет г. Львова послужили результаты антропометрических измерений 1969 – 1971 гг., 1996 г. и собственные исследования, проведенные в 2014 – 2015 гг. Статистический анализ проведен по методу наименьших квадратов с определением достоверности результатов по t-критерию Стьюдента. Рассчитаны абсолютный прирост и темпы прироста (%) антропометрических показателей школьников от 7 до 9 лет и групповые индексы массы тела по методике Платоновой А.Г. (2012). Антропометрические показатели львовских школьников за 2014 – 2015 гг. сравнивали с гигиеническими нормативами 2013 г. Выявлено, что динамика физического развития львовских школьников с 1969 г. по 2015 г. характеризуется процессами акцелерации, которые происходили неравномерно. Четкая закономерность увеличения роста и массы тела, а также интенсификация темпов их прироста у детей от 7 до 9 лет наблюдалась за последние 19 лет. Окружность грудной клетки оставалась неизменной. Отмечена активизация процессов физического развития у мальчиков. Полученные результаты свидетельствуют о процессах астенизации и грацилизации у детей. По значениям ИМТ физическое развитие 7-летних девочек было гармоничное, 9-летних мальчиков (1996 г.) – дисгармоничное, в других группах – дисгармоничное у части детей. Антропометрические показатели львовских школьников в 2014 – 2015 гг. практически не отличаются от показателей «Критериев оценки физического развития детей школьного возраста» (2013 г.).

Abstract. Dynamics of physical development of young schoolchildren in Lviv. Fedorenko V.I., Ryza L.V., Kozak L.P., Kitsula L.M. Objective: to evaluate features of dynamics of physical development of 7- and 9-year-old schoolchildren in Lviv by anthropometric indices. The basis for the analysis of dynamics of physical development of 7- and 9-year-old schoolchildren in Lviv were the results of anthropometric measurements made in 1969 – 1971, 1996, and our own research, conducted in 2014 – 2015. Statistical analysis was performed by the method of least squares with determining the reliability of the results by Student's t-test. The absolute growth and growth rate (%) of anthropometric indices of 7- and 9-year-old schoolchildren and group body mass indexes (BMI) were calculated by Platonova A.G. method (2012). Anthropometric indices of Lviv schoolchildren over 2014-2015 were compared with the hygienic standards of 2013. It was revealed that the dynamics of physical development of Lviv schoolchildren from 1969 to 2015 is characterized by acceleration processes that occurred irregularly. A clear regularity of increasing height and weight, as well as intensification of their growth rate in schoolchildren aged from 7- to 9-years was observed for the last 19 years. Chest circumference remained unchanged. It was noted intensification of physical development processes in boys. The obtained results indicate to the processes of asthenization and gracilization in children. According to BMI values physical development of the 7-year-old girls was harmonic, 9-year-old boys (1996) – disharmonic, other groups – disharmonic in some children. Anthropometric indices of Lviv schoolchildren in 2014 – 2015 do not differ from those of «Criteria of evaluation of physical development of schoolchildren» (2013).

Фізичний розвиток (ФР) є одним з важливих критеріїв здоров'я індивідуума і колективу. Показники ФР залежать від дії на організм різноманітних біологічних, екологічних та соціально-

економічних чинників, від місця проживання і навчання, етнічної приналежності, рівня фізичної підготовки тощо. Організм дитини особливо чутливий до урбаністичного стресу і геохімічних

чинників довкілля [4]. Ступінь ФР свідчить про гармонійність розвитку дитини у відповідному віці та враховується при нормуванні навчальної, трудової і спортивної діяльності школярів [3]. Наприкінці ХХ століття поміж дітей молодшого та середнього шкільного віку в Україні в кожній третій дитини обох статевих груп спостерігався дисгармонійний ФР за рахунок дефіциту маси тіла та зменшення обводу грудної клітки, що свідчить про загальні процеси грацілізації серед сучасних дітей шкільного віку [14]. Зменшення зросту і маси тіла дітей відзначено й іншими авторами, які це пов'язують із погіршенням стану харчування, передусім з недостатнім надходженням білків тваринного походження, впливом забрудненого довкілля [3, 5, 12]. Для світових тенденцій розвитку дитячого організму початку ХХІ століття характерні процеси акцелерації, грацілізації, поряд з цим простежується надлишкова маса тіла й ожиріння в дітей унаслідок гіподинамії [7, 11]. Зокрема, у київських підлітків переважали процеси грацілізації, що супроводжувалися вірогідно нижчою масою тіла на фоні високого зросту, передусім поміж дівчаток. Тоді ж у московських дітей спостерігалася активізація процесу акцелерації ФР з порушенням гармонійності рухових якостей [6].

Динамічні спостереження за фізичним розвитком і станом здоров'я дітей і підлітків, котрі мешкають в одних і тих самих регіонах, через певні інтервали часу дозволяють встановити зміни в характері закономірностей фізичного розвитку. У цьому напрямку Платонова А.Г. (2013) провела комплексну гігієнічну оцінку просторово-часових змін показників ФР дітей 6-17 років Київської та Вінницької областей і м. Києва за півстолітній період [9]. Полька Н.С. і співавт. (2009) дослідили сучасні тенденції у фізичному розвитку дітей 3-17 років м. Києва за період 1996 - 2007 рр. [10]. Даниленко Г.М. і співавт. (2002) вивчали динаміку ФР дітей і під-

літків 7-17 років м. Харкова від 1959 р. до 2002 р. [2]. Федоренко В.І. і співавт. (2003) простежили динаміку змін за 25 років фізичного розвитку дітей дошкільного віку м. Львова та Львівської області [11].

Метою роботи було оцінити особливості динаміки фізичного розвитку 7- та 9-річних школярів м. Львова за показниками зросту, маси тіла й обводу грудної клітки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Гігієнічну оцінку динаміки антропометричних параметрів 7-річних школярів проводили за період від 1969 р. до 2015 р., 9-річних – від 1996 р. до 2015 р. При цьому використовували результати, отримані при обстеженні дітей у 1969-1971 рр. [13] та 1996 р. [14], а також результати власних досліджень за останні роки. У 2014 – 2015 рр. нами було проведено виміри антропометричних показників у 228 хлопчиків і 268 дівчаток 7-річного віку та 212 хлопчиків і 202 дівчаток 9-річного віку. Зріст, масу тіла й обвід грудної клітки (ОГК) дітей визначали загальноприйнятими методами. Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за методом найменших квадратів з визначенням вірогідності відмінностей за t-критерієм Стьюдента. Одночасно розраховували абсолютний приріст та темпи приросту (%) антропометричних показників у школярів від 7 до 9 років, а також оцінювали гармонійність фізичного розвитку кожної віково-статевої групи за індексом маси тіла (ІМТ) [8], антропометричні показники львівських школярів за 2014-2015 рр. порівнювали з гігієнічними нормативами «Критерії оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку», 2013 р. [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Антропометричні показники 7-річних школярів у різні роки спостереження наведено в таблицях 1-3.

Таблиця 1

Динаміка зросту 7-річних дівчаток і хлопчиків (M±m, см)

	1969 – 971 рр.	1996 р.	2014 – 2015 рр.	Гігієнічні нормативи, 2013 р.
Дівчатка	122,20±0,49	122,83±0,24	124,35±0,36***	124,41±0,36
Хлопчики	122,8±0,48	123,76±0,31 [■]	125,88±0,36*** [▲]	126,30±0,39

Примітки: вірогідність (p < 0,05 і нижче): * - 1996 р. і 2014-2015 рр.; [■] – хлопчики – дівчатка 1996 р.; ** - 1969-1971 рр. і 2014-2015 рр.; [▲] – хлопчики – дівчатка 2014-2015 рр.

Динаміка маси 7-річних дівчаток і хлопчиків (M±m, кг)

	1969 – 1971 рр.	1996 р.	2014 – 2015 рр.	Гігієнічні нормативи, 2013 р.
Дівчатка	24,46±0,31	22,77±0,21	24,31±0,27*	24,16±0,30
Хлопчики	24,70±0,30	23,39±0,19*	25,62±0,31***▲	25,99±0,30

Примітки: вірогідність (p < 0,05 і нижче): * - 1996 р. і 2014-2015 рр.; ■ – хлопчики – дівчатка 1996 р.; ** - 1969-1971 рр. і 2014-2015 рр.; ▲ – хлопчики – дівчатка 2014-2015 рр.

Аналіз динаміки зазначених параметрів дозволив виявити, що за період від 1969 р. до 1996 р. у дітей відбувалося зниження маси тіла, зокрема середня маса тіла у хлопчиків зменшилася на 1,3 кг, у дівчаток – на 1,7 кг. Зріст та ОГК у дівчаток і ОГК у хлопчиків за цей період дослідження залишилися практично на тому ж самому рівні, а зріст у хлопчиків мав тенденцію до збільшення в середньому на 1 см. Період від 1996 р. до 2015 р. характеризувався акцелераційними процесами стосовно зросту і маси тіла у 7-річних школярів обох статевих груп. За цей проміжок часу дівчатка підростили в середньому на 1,5 см, хлопчики – майже на 2,12 см, маса тіла у дівчаток знову відновилася до рівня, який був у 1969 р., а саме збільшилася на 1,54 кг, тоді ж і

маса тіла хлопчиків збільшилася на 2,23 кг. У дівчаток на фоні збільшення зросту і маси тіла вірогідно зменшився ОГК. Отже, упродовж 46 років показники фізичного розвитку львівських дітей 7-річного віку зазнали змін і мали свої особливості. Це виявилось, по-перше, в абсолютному збільшенні зросту в дівчаток і хлопчиків на 2,15 см та 3,1 см відповідно, а також маси тіла у хлопчиків на 0,92 кг, по-друге, зміни маси тіла мали нелінійну залежність і характеризувалися кривою зі зниженням маси тіла в 1996 р. в обох статево-вікових групах, при цьому зріст у хлопчиків збільшувався поступово, а дівчатка почали підростати лише від 1996 р., потретье, ці зміни відбувалися на фоні незмінної ОГК у хлопчиків і зменшення її в дівчаток.

Таблиця 3

Динаміка обводу грудної клітки 7-річних дівчаток і хлопчиків (M±m, см)

	1969 – 1971 рр.	1996 р.	2014 – 2015 рр.	Гігієнічні нормативи, 2013 р.
Дівчатка	60,10±0,36	60,64±0,20	59,81±0,28*	60,11±0,27
Хлопчики	61,68±0,31□	61,21±0,16	61,57±0,32▲	61,82±0,28

Примітки: вірогідність (p < 0,05 і нижче): * - 1996 р. і 2014-2015 рр.; □ – хлопчики – дівчатка 1969-1971 рр.; ** - 1969-1971 рр. і 2014-2015 рр.; ▲ – хлопчики – дівчатка 2014-2015 рр.

При порівнянні антропометричних показників у хлопчиків і дівчаток 7-річного віку виявлено, що 47 років тому обвід грудної клітки у хлопчиків був більший, ніж у дівчаток. Ця закономірність залишається і до сьогоднішніх днів. Стосовно зросту і маси тіла слід зауважити, що ці параметри у хлопчиків і дівчаток 1969 р. обстеження були на одному рівні. У наступні строки спостереження відзначено інтенсивніший розвиток усіх досліджуваних параметрів у хлопчиків, ніж у дівчаток. Таким чином, отримані дані про зміни зросту і маси тіла 7-річних хлопчиків вказують на позитивні зміни в їхньому

фізичному розвитку, які характеризують активність процесів акцелерації.

Динаміку антропометричних показників 9-річних львівських школярів простежено за останні 19 років (табл. 4). За цей період виявлена також чітка закономірність збільшення зросту і маси тіла в дівчаток і хлопчиків. Зазначимо, що у віковій групі 9 років відбулося збільшення маси тіла у хлопчиків на 1,1 кг, у дівчаток на 1,02 кг на 1 см їхнього приросту. Від 1969 р. до 2015 р. зріст і маса тіла у хлопчиків збільшилися на 4,39 см і 5,02 кг відповідно, у дівчаток на 3,43 см та 3,5 кг відповідно. Знову ж таки, як і в групі

7-річних школярів, зміни в динаміці за середніми значеннями ОГК у 9-річних школярів, передусім у хлопчиків, не відбулися, у дівчаток відмічена тенденція до зменшення ОГК на 0,69 см. У дітей, які були обстежені 1996 року, вірогідної різниці між антропометричними показниками у хлопчиків і дівчаток практично не виявлено, хоча тенденція до вищого зросту хлопчиків за середніми показниками наявна,

вони вищі, ніж дівчатка, на 0,82 см. У сучасних школярів вже чітко простежуються відмінності за зростом і ОГК. Зріст хлопчиків та обвід їхньої грудної клітки вірогідно перевищує зріст та обвід грудної клітки дівчаток за однакової маси тіла. Отже, у цілому, динаміка змін зросту і маси тіла 9-річних школярів від 1996 р. до сьогодні свідчить про активізацію процесу акцелерації та тенденцію до формування статевого диморфізму.

Таблиця 4

Динаміка антропометричних показників 9-річних дівчаток і хлопчиків (M±m)

	1996 р.	2014–2015 рр.	Гігієнічні нормативи, 2013 р.
Дівчатка			
Зріст, см	130,55±0,31	133,98±0,45*	134,72±0,46
Маса тіла, кг	25,98±0,33	29,48±0,40*	30,70±0,40
Обвід грудної клітки, см	64,03±0,33	63,34±0,37	63,97±0,34
Хлопчики			
Зріст, см	131,37±0,42	135,76±0,43* [▲]	135,96±0,50
Маса тіла, кг	26,09±0,25	31,11±0,45*	31,55±0,41
Обвід грудної клітки, см	64,46±0,27	64,82±0,39 [▲]	64,57±0,38

Примітка: вірогідність (p < 0,05 і вище): ** - 1996 р. і 2014-2015 рр.; ▲ – хлопчики – дівчатка 2014 -2015 рр.

Інтенсивність прискорення фізичного розвитку школярів характеризує і приріст антропометричних параметрів від 7 до 9 років (табл. 5). У 1996 р. темпи приросту зросту та обводу грудної клітки у хлопчиків і дівчаток практично не відрізнялися, тим часом темп приросту маси тіла в дівчаток був інтенсивніший, ніж у хлопчиків, і становив 14,0% та 11,5% відповідно. При обсте-

женні дітей у 2014-2015 рр. виявлено інтенсифікацію темпів приросту маси тіла і зросту, передусім слід зазначити значно вищий приріст маси тіла дітей, проте він був практично однаковий для хлопчиків і дівчаток і становив 20,1% і 20,4% відповідно. За темпом приросту зросту хлопчики випереджали дівчаток.

Таблиця 5

Динаміка абсолютного приросту та темпів приросту (%) антропометричних показників у дівчаток і хлопчиків м. Львова від 7 до 9 років

Роки	Стать	Показники		
		зріст, см (%)	маса тіла, г (%)	ОГК, см (%)
1996 р.	Хлопчики	7,61 (6,15 %)	2,70 (11,50 %)	3,20 (5,40 %)
	Дівчатка	7,72 (6,40 %)	3,21 (14,00 %)	3,39 (5,60 %)
2014-2015 рр.	Хлопчики	10,90 (8,70 %)	5,20 (20,10 %)	3,50 (5,70 %)
	Дівчатка	9,65 (7,70 %)	5,00 (20,40 %)	3,52 (5,90 %)

При порівнянні темпів приросту антропометричних показників у динаміці за 19 років спостерігалось прискорення темпів зросту у хлопчиків на 2,6 %, у дівчаток на 1,3 % і маси тіла у хлопчиків на 8,6 % та в дівчаток на 6,4 %. Темпи приросту обводу грудної клітки хлопчиків і дівчаток практично не відрізнялися між собою та не змінилися упродовж 1996-2015 рр., але можна зазначити тенденцію до їхнього зростання.

Виявлені закономірності динаміки параметрів фізичного розвитку молодших школярів м. Львова не випадкові та збігаються з результатами подібних досліджень, котрі були проведені в інших регіонах України. Зокрема, у наукових працях Платонові А.Г. показано, що за останнє півстоліття зріст і маса тіла міських школярів 6-17 років вірогідно збільшилися на фоні відсутності вірогідного збільшення ОГК, і, відповідно, сучасні хлопці й дівчата значно вищі, ніж їхні однолітки півстоліття тому, а щорічні прирости довжини і маси тіла школярів сьогодні вірогідно переважають тогочасні, що свідчить про інтенсивність прискорення ростових процесів фізичного розвитку. До того ж інтенсивніші процеси щорічних приростів зросту і маси тіла хлопчиків і дівчаток, ніж прирости ОГК і функціональних показників, характеризують «переважання процесів витягування, астенізації і грацілізації сучасних дітей порівняно з однолітками у минулому столітті» [9]. Дослідженнями Польки Н.С. та співавт. встановлено наявність процесів дисоціації між зростанням поздовжніх та поперечних розмірів у дітей різних статевих вікових груп дошкільного та шкільного віку м. Києва (за період з 1996 до 2007 рр.), що підтверджує процеси астенізації у фізичному

розвитку сучасних міських дітей [10]. Даниленко Г.М. і співавт. [2] аналізували динаміку фізичного розвитку дітей м. Харкова від 1959 р. до 2002 р. і також виявили продовження процесів акцелерації за загальним збільшенням зросту і маси тіла дітей, більшою мірою у хлопців. Поряд з цим авторами дослідження було виявлено уповільнення зростання маси тіла і зросту в 1992 р. Інтенсивніший приріст зросту і маси тіла у хлопчиків і дівчаток від 7 до 9 років спостерігався в 2002 р. порівняно з попередніми роками дослідження. Зростання показників фізичного розвитку школярів відбувалося з коливаннями, ступінь проявів яких залежав від року дослідження, віку та статі школярів. Процеси децелерації фізичного розвитку дітей за антропометричними показниками відбувалися в середині 90-х років минулого століття і у львівських дітей дошкільного віку. Зокрема, за результатами аналізу динаміки змін від 1969 – 1971 рр. до 1995-1996 рр. у львівських дітей віком 4-6 років маса тіла зменшилася у хлопчиків на 0,7-1,3 кг, у дівчаток – на 0,7-1,9 кг, при цьому виявлена закономірність, яка полягала в тому, що зі збільшенням віку зменшувалася маса тіла дівчаток і хлопчиків. За цей відрізок часу зріст дітей також зменшився в межах 0,8-1,0 см, передусім у хлопчиків. Більша різниця за масою тіла і за зростом була виявлена в дітей Львівської області, ніж у міських дітей.

Стосовно гармонійності фізичного розвитку дітей кожної статево-вікової групи, оціненої за нормативною величиною ІМТ [8], можна зазначити, що 7-річні дівчатка, обстежені в 1996 р. та 2014-2015 рр. мали гармонійний розвиток, у частини хлопчиків цього ж віку спостерігався дисгармонійний розвиток (табл. 6).

Таблиця 6

Значення індекса маси тіла (кг/м²) школярів 7 і 9 років м. Львова

Вік, роки	Стать	Норма ІМТ М (М-δ – М+δ)	1996 р.	2014-2015 рр.
			М (М-δ – М+δ)	М (М-δ – М+δ)
7	Дівчатка	15,57 (14,14 – 16,99)	15,08 (14,17 – 15,81)	15,79 (14,24 – 17,04)
	Хлопчики	16,25 (14,83 – 17,70)	15,19 (14,69 – 15,92)	16,11 (14,53 – 17,63)
9	Дівчатка	16,86 (15,23 – 18,50)	15,10 (13,59 – 16,71)	16,38 (14,47 – 17,97)
	Хлопчики	17,00 (15,59 – 18,42)	15,17 (14,43 – 15,55)	16,81 (14,53 – 18,65)

Всі обстежені в 1996 р. 9-річні хлопчики мали дисгармонійний розвиток (верхня межа ІМТ була меншою, ніж нормативна величина), і лише частина 9-річних дівчаток були з дисгармонійним розвитком. За 19 років спостереження величини середніх значень ІМТ та їхніх меж ($M \pm \delta$) зросли в усіх статеві-вікових групах дітей, що свідчить про активізацію процесів фізичного розвитку. Тим часом значення нижньої межі ІМТ у дітей, обстежених у 2014-2015 рр., також свідчать про наявність частини дітей, які мають дисгармонійний розвиток. Додамо, що середні значення ІМТ і практично нижні та верхні межі для львівських 7-річних дівчаток є дещо вищі, ніж нормативні величини, для інших трьох статеві-вікових груп, навпаки, середні значення ІМТ нижчі, ніж нормативні величини.

Зіставлення антропометричних показників 7-річних і 9-річних львівських школярів, які були обстежені у 2014-2015 рр., з гігієнічними нормативами 2013 р. для дітей того ж віку показало, що за зростом, масою тіла й ОГК не існує вірогідних відмінностей. Зауважимо лише про тенденції до зниження зросту й ОГК у 7-річних львівських хлопчиків, а також до зниження усіх досліджуваних параметрів у 9-річних дівчаток і маси тіла у 9-річних хлопчиків на фоні тенденції до підвищення їхнього зросту на 0,84 см. Темпи приросту антропометричних показників у львівських дівчаток від 7 до 9 років були нижчі, ніж показники гігієнічних нормативів, і становили за зростом 7,7%, за масою тіла 20,4%, за ОГК 5,9% проти 8,3%, 27,1 % та 6,4% відповідно порівняно з величинами гігієнічних нормативів. Те саме стосується і маси тіла хлопчиків. Тим часом темпи приросту зросту й ОГК у львівських хлопчиків становили за зростом 8,7% та за ОГК 5,7%, що декотрою мірою перевищували темпи приросту за значеннями гігієнічних нормативів 7,6% і 4,4% відповідно.

ВИСНОВКИ

1. Динаміка фізичного розвитку львівських 7-річних і 9-річних школярів за час від 1969 р. до 2015 р. загалом характеризується процесами акцелерації, про що свідчить поступове збільшення зросту і маси тіла дітей. Процеси зростання антропометричних показників відбувалися нерівномірно. Чітка закономірність збільшення зросту і маси тіла спостерігається за останні 19 років.

2. Сучасні львівські 7-річні хлопчики вищі на 3,1 см і мають більшу масу тіла на 1,2 кг, а дів-

чатка вищі на 3,1 см, ніж їхні однолітки 47 років тому; 9-річні хлопчики і дівчатка вищі на 5,4 см та 3,5 см і мають більшу масу тіла на 5,0 кг і 3,5 кг відповідно, ніж їхні однолітки 19 років тому.

3. Збільшення зросту і маси тіла в дітей за практично незміненого обводу грудної клітки свідчать про процеси астенізації і грацілізації у фізичному розвитку.

4. З 1969 р. до 2015 р. у 7-річних хлопчиків обвід грудної клітки був більший, ніж у дівчаток. Маса тіла і зріст на початку терміну спостереження у дітей були однакові, надалі інтенсивнішого розвитку ці параметри набули у хлопчиків. Вірогідної різниці за антропометричними показниками між 9-річними хлопчиками і дівчатками 19 років тому не було виявлено. Зріст і ОГК у сучасних хлопчиків більші, ніж у дівчаток за однакової маси тіла, що характеризує активізацію процесів розвитку у хлопчиків і швидше формування статевого диморфізму.

5. У 1996 р. темп приросту маси тіла у дівчаток за 2 роки (від 7 до 9 років) був більший, ніж у хлопчиків, за зростом і обводом грудної клітки – практично однаковий. У 2014-2015 рр. темпи приросту всіх досліджуваних антропометричних параметрів зросли. Інтенсифікація темпів приросту передусім зросту і маси тіла школярів упродовж останніх 19 років підтверджує прискорення процесів фізичного розвитку сучасних дітей.

6. За значеннями ІМТ у 7-річних дівчаток упродовж 1996-2015 рр. спостерігався гармонійний фізичний розвиток, у всіх 9-річних хлопчиків у 1996 р. – дисгармонійний розвиток, в інших групах частина дітей мала дисгармонійний фізичний розвиток.

7. Установлено, що антропометричні показники у львівських школярів віком 7 і 9 років за 2014-2015 рр. практично не відрізняються від показників «Критерії оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку» (2013). Наявні лише тенденції до нижчого зросту і меншого ОГК у львівських 7-річних хлопчиків, а також нижчого зросту, меншої маси тіла й ОГК у 9-річних дівчаток та маси тіла у 9-річних хлопчиків. Спостерігається також тенденція до нижчих темпів приросту антропометричних показників, окрім більших темпів приросту зросту й ОГК, у львівських хлопчиків порівняно з «Критеріями оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку» (2013).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гігієнічний норматив «Критерії оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку»: Наказ МОЗ України № 802 від 13.09.2013 р.
2. Даниленко Г.М. Динаміка фізичного розвитку школярів міста Харкова / Г.М. Даниленко, О.А. Беседіна, С.А. Пашкевич // Вісник Харків нац. ун-ту. – 2002. – № 546. – С. 88-92.
3. Єжова О.О. Показники фізичного розвитку дітей дошкільного віку м. Суми / О.О. Єжова, Л.М. Басанець, О.І. Іванова // Довкілля і здоров'я. – 2000. – № 3 – С. 32-34.
4. Івашук О.В. Морфофункціональні особливості фізичного розвитку та захворюваності дітей Запорізького регіону України / О.В. Івашук // Укр. морфол. альманах. – 2011. – Т. 9, №3 – С. 122-123.
5. Капранов С.В. Влияние загрязнителей атмосферного воздуха на показатели физического развития школьников / С.В. Капранов // Довкілля та здоров'я. – 2013. – № 3. – с. 74-78.
6. Кучма В.Р. Физическое развитие московских и киевских школьников / В.Р. Кучма, Н.А. Скоблина, А.Г. Платонова // Гигиена и санитария. - 2011. - № 1. - С. 75-78.
7. Платонова А.Г. Изменения в физическом развитии киевских школьников за десятилетний период (1996-2008 г.г.) / А.Г. Платонова // Гигиена и санитария. – 2012. – № 2. – С. 69-73.
8. Платонова А.Г. Методика скрининг-оценки физического развития детей по индексу Кетле / А.Г. Платонова // Гігієна населених місць: зб. наук. праць. – Київ, 2012. – Вип. 60. – С. 356-362.
9. Платонова А.Г. Просторово-часові та морфофункціональні зміни фізичного розвитку школярів України за 50 років: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра. мед. наук: спец. 14.02.01 «Гігієна та професійна патологія» / А.Г. Платонова. – Київ, 2013. – 41 с.
10. Сучасні тенденції у фізичному розвитку міських дітей / Н.С. Полька, С.М. Джурінська, Н.Я. Яцковська [та ін.] // Гігієна населених місць: зб. наук. праць. – Київ, 2009. – Вип. 53. – С. 299-303.
11. Федоренко В.І. Стан фізичного розвитку дітей дошкільного віку м. Львова та Львівської області (динаміка змін за 25 років) / В.І. Федоренко, Б.М. Штабський, Л.М. Кіцула. – [Сучасні технології збереження та зміцнення здоров'я дітей, підлітків та молоді: матеріали Всеукр. наук. - практ. конф. – Вінниця, 1-2 жовтня 2003]. // Вісник Вінниц. держ. мед. ун-ту. – 2003. – № 2/2. – С. 814-815.
12. Федоренко В.І. Територіальні особливості фізичного розвитку школярів / В.І. Федоренко, Л.М. Кіцула // Довкілля та здоров'я. – 2015. – № 2. – С. 14-19.
13. Физическое развитие детей, посещающих детские сады г. Львова (1969-1971) / А.Х. Жигалина, О.Н. Снигур, А.С. Василенко [и др.] // Физическое развитие детей и подростков городских и сельских местностей СССР. – Москва. 1988. – Вып.4, ч. 2. – С. 102– 103.
14. Фізичний розвиток дітей різних регіонів України (Вип. 1: Міські школярі) / за ред. І.Б. Бариліака і Н.С. Польки. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000 – 206 с.

REFERENCES

1. [Sanitary standard "An evaluation criteria of physical development of children of school age" Order of MOH in Ukraine N 802 from 13/09/2013]. Ukrainian.
2. Danylenko HM, Besyedina OA, Pashkevych SA. [Dynamics of physical development of schoolchildren in Kharkiv city]. Visnyk Khark. nats. u-tu. 2002;546:88-92. Ukrainian.
3. Yezhova OO, Basanec' LM, Ivanova OI. [The indicators of physical development of preschool children in Sumy city]. Dovkillya i zdorov'ya. 2000;3:32-34. Ukrainian.
4. Ivashchuk OV. [Morphofunctional features of physical development and morbidity of children in Zaporizhzhya region, Ukraine]. Ukrayins'kyu morfolohichnyy al'manakh. 2011;9(3):122-3. Ukrainian.
5. Kapranov SV. [Effects of air pollution indicators for physical development of pupils]. Dovkillya ta zdorov'ya. 2013;3:74-78. Ukrainian.
6. Kuchma VR, Skoblyna NA, Platonova AH. [Physical development of schoolchildren in Moscow and Kiev]. Hyhyena y sanytaryya. 2011;1: 75-78. Russian.
7. Platonova AH. [Changes in physical development of schoolchildren in Kiev over a ten year period (1996-2008 years)]. Hyhyena y sanytaryya. 2012;2:69-73. Russian.
8. Platonova AH. [Method of screening estimation of physical development of children by Quetelet index]. Hihiyena naselenykh mist', Kyiv, 2012;60:356-62. Russian.
9. Platonova AH. [Spatiotemporal and morphological and functional changes in physical development of schoolchildren in Ukraine for 50 years]. Kyiv, 2013;41. Ukrainian.
10. Pol'ka NS, Dzhurins'ka SM, Yatskovs'ka Nya, et al. [Current trends in physical development of urban children]. Hihiyena naselenykh mist', Kyiv, 2009;53:299-03. Ukrainian.
11. Fedorenko VI, Shtabs'kyu BM, Kitsula LM. [The state of physical development of preschool children in Lviv and Lviv region (dynamics of changes over 25 years)]. Visnyk Vinnyts'koho derzhavnoho medychnoho universytetu. 2003;2(2):814-5. Ukrainian.
12. Fedorenko VI, Kitsula LM. [The territorial peculiarities of physical development of schoolchildren]. Dovkillya ta zdorov'ya. 2015;2:14-19. Ukrainian.
13. Zhyhalyna AKh, Snyhur ON, Vasylenko AS. [Physical development of children attending kindergartens in Lviv (1969-1971)]. Fyzycheskoe razvytye detey y podrostkov horodskykh y sel'skykh mestnostey SSSR. M., 1988;4(2):102-3. Russian.
14. Barylyak IB, Pol'ka NS. [Physical development of children from different regions of Ukraine (Vol. 1: Urban schoolchildren)]. Ternopil': Ukrmedknyha, 2000;206. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції
10.10.2016



**Е.М. Білецька,
Н.М. Онул,
В.В. Калінічева**

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА БІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ ЦИНКУ В ОРГАНІЧНІЙ ТА НЕОРГАНІЧНІЙ ФОРМІ НА ОСТЕОТРОПНІСТЬ СВИНЦЮ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ УМОВАХ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра загальної гігієни
(зав. – д. мед. н., проф. Е.М. Білецька)
пл. Соборна, 4, Дніпро, 49000, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of General Hygiene
Soborna Sq., 4, Dnipro, 49000, Ukraine
e-mail: enbelitska@ukr.net

Ключові слова: цинк, свинець, кальцій, остеопороз, кістка
Key words: zinc, plumbum, calcium, osteoporosis, bone

Реферат. Сравнительная оценка биопротекторного действия цинка в органической и неорганической форме на остеотропность свинца в экспериментальных условиях. Белецкая Э.Н., Онул Н.М., Калиничева В.В. Химическая агрессия техногенного загрязнения окружающей среды, по мнению специалистов, является ведущим фактором риска для популяционного здоровья населения. Систематическое поступление контаминантов в смежные жизнеобеспечивающие среды – воздух, воду, растительные и животные пищевые продукты за прямыми и опосредованными миграционными цепями, создает и комплексное, и комбинированное их влияние на организм. При этом следует отметить, что именно химический фактор, с одной стороны, является наименее изученным в этом отношении, с другой стороны он представляет наиболее существенную и резко возрастающую экологическую угрозу для здоровья человека. В организме человека костная ткань имеет наибольшие кумулятивные свойства по отношению ко многим ксенобиотикам, в частности к группе тяжелых металлов, среди которых свинец является лидером по степени родства к костной ткани. В связи с этим целью является экспериментальное исследование особенностей влияния различных форм цинка на содержание кальция в костной ткани при свинцовой интоксикации. В результате проведенных исследований установлено, что низкодозовое влияние свинца в условиях подострого опыта обуславливает достоверное уменьшение содержания кальция в костной ткани на 28% в сравнении с аналогичными данными контрольной группы животных, что снижает ее плотность и становится фактором риска развития остеопений и остеопорозных состояний организма. Комбинированное воздействие свинца и органических и неорганических форм цинка достоверно увеличивает содержание кальция на 16,43% и 22,04% соответственно, по сравнению со свинцовой группой, что позволяет предположить протекторные свойства цинка при свинцовой интоксикации за счет эффекта биоантагонизма. При изолированном введении органических и неорганических форм цинка содержание кальция в костной ткани увеличивается в 1,4 и 2,04 раза соответственно по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты подтверждают остеопротекторность цинка, особенно органических его форм, при свинцовой интоксикации и дают основание считать, что в системе «свинец – цинк» формируется эффект биологического антагонизма.

Abstract. Comparative evaluation of bioprotective action of zinc in organic and inorganic form on osteotropism of lead in experimental conditions. Biletska E.M., Onul N.M., Kalinicheva V.V. Chemical aggression of technogenic pollution of the environment, according to experts, is the leading risk factor for population health. A systematic entry of contaminants in the related life-supporting environments – air, water, plant and animal food products by direct and indirect migration chains creates both integrated and combined effect on the body. It should be noted that a chemical factor, on the one hand, is the least studied in this respect, on the other hand it represents the most significant and rapidly growing environmental threat to human health. In the human body bone tissue has the highest cumulative properties against many xenobiotics, in particular to heavy metals, among which lead is the leader in relationship to the bone tissue. In this regard, the goal is to study peculiarities of different forms of zinc on calcium content in bone tissue in lead intoxication. As a result of researches it is established that low dosed effect of lead during subacute experience causes a significant decrease of calcium content in the bone tissue by 28% in comparison with those of control group of animals, this reduces its density and becomes a risk factor for the development of osteopenic and osteoporotic state of the organism. Combined effect of lead and organic and inorganic forms of zinc reliably increases calcium content by 16.43% and 22.04% respectively, as compared with lead group, suggesting protective properties of zinc in lead intoxication due to the effect of bioantagonism. In the isolated introduction of organic and inorganic forms of zinc, calcium content in the bone tissue increases by 1.4 and 2.04 times respectively, as compared with the control group. The obtained results confirm osteoprotective action of zinc, particularly of organic forms in lead intoxication and give reason to believe that in the system "lead – zinc" effect of biological antagonism is formed.

Хімічна агресія техногенного забруднення навколишнього середовища, на думку фахівців, є провідним фактором ризику для популяційного здоров'я населення. Систематичне надходження контамінантів у суміжні життєзабезпечуючі середовища – повітря, воду, рослинні і тваринні харчові продукти за прямими й опосередкованими міграційними ланцюгами, створює і комплексний, і комбінований їх вплив на організм. При цьому слід зазначити, що саме хімічний фактор, з одного боку, є найменш вивченим у цьому відношенні, з іншого боку – представляє найбільш істотну і різко зростаючу екологічну загрозу для здоров'я людини.

Так, згідно з аналізом Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), у списку країн за загальною кількістю щорічних смертей від забруднення повітря Україна посідає 6 місце, а за показником смертності наша країна стала лідером у світі [12].

В організмі людини кісткова тканина має найбільші кумулятивні властивості по відношенню до багатьох ксенобіотиків, зокрема до групи важких металів, серед яких свинець є лідером за ступенем спорідненості до кісткової тканини [3, 9, 13, 10, 14, 18]. Враховуючи, що кальцій і свинець розподіляються, депонуються і метаболізуються практично ідентично, головною небезпечкою свинцю є не тільки накопичення його в кістковій тканині людини, але й заміщення в ній кальцію, що зменшує її щільність та сприяє розвитку остеопорозної патології [6].

Разом з тим, у механізмі розподілу та екскреції свинцю в організмі за даними [11, 17] суттєве значення має мікроелемент цинк, як його доведений біоантагоніст.

Слід підкреслити, що в останні роки кількість токсикологічних досліджень з вивчення впливу наночасток на об'єкти довкілля та людину суттєво зросла. Але, на жаль, активні дослідження впливу низькодозових рівнів нанометалів на організм майже не торкаються оцінки їх токсичних ефектів саме на кісткову тканину при ізольованому і/або комбінованому надходженні, а також порівняльних аспектів їх дії зі звичайними формами металів.

У зв'язку з цим метою є експериментальне дослідження особливостей впливу різних форм цинку на вміст кальцію у кістковій тканині при свинцевій інтоксикації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ЇХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для проведення експериментальних досліджень було обрано самиць щурів лінії Wistar віком 2,5-3 місяці, з масою тіла 150-170 г. В експерименті використано методичні підходи, що

відповідають сучасним міжнародним вимогам щодо проведення токсикологічних експериментів з використанням тварин відповідно до Європейської конвенції. Утримували тварин в оптимальних умовах віварію на стандартному раціоні із вільним доступом до води та їжі відповідно до існуючих вимог [7]. Адаптаційний період тривав 12 днів, протягом якого визначали загальний стан тварин. Тварини були розподілені на п'ять піддослідних та одну контрольну групи у випадковому порядку з формуванням однорідності за середньою масою по 8 щурів у кожній групі.

В експериментальних моделях використовували розчини ацетату свинцю, хлориду цинку та цитрату цинку. Цитрат цинку був отриманий за аквананотехнологією і наданий Українським державним НДІ нанобіотехнології та ресурсозбереження (м. Київ). В умовах підгострого експерименту був змодельований ізольований вплив ацетату свинцю, хлориду цинку та цитрату цинку, комбінований вплив бінарних систем «ацетат свинцю - хлорид цинку» та «ацетат свинцю – цитрат цинку», який віддзеркалив реальне їх співвідношення у системі життєдіяльності населення промислово розвинутої території [2].

Відповідно до дизайну експерименту (рис. 1), дозу ацетату свинцю, близьку до 1/ 30000 LD₅₀, що відповідає 0,05 мг/кг маси тіла, вводили ізольовано (перша дослідна група) та в комбінації з хлоридом цинку в дозі 1,5 мг/кг маси тіла, що в 7 разів нижче порогу токсичності [5] (четверта дослідна група) і з цитратом цинку в дозі 1,5 мг/кг (п'ята дослідна група). Хлорид цинку введений ізольовано в дозі 1,5 мг/кг тваринам другої дослідної групи, а цитрат цинку - в дозі 1,5 мг/кг (третя дослідна група). Щурам контрольної групи (шоста група) у ці ж строки вводили дистильовану воду, яку використовували при приготуванні агенту впливу. Для максимального наближення експерименту до природних умов обрано пероральний шлях введення за допомогою внутрішньошлункового зонду, згідно з методичними рекомендаціями з вивчення токсичності металів.

На кінцевому етапі дослідження проводили миттєву декапітацію тварин під тіопенталовим наркозом і відбирали матеріали для подальших досліджень відповідно до Європейської конвенції. Стегнову кістку препарували та виділяли за загальноприйнятими методиками [8]. У кістковій тканині визначали кількість кальцію методом титрування у Дніпропетровській філії ДІ «Інститут охорони ґрунтів України» «Держґрунтоохорона» [4].

Статистична обробка та аналіз результатів виконані за загальноприйнятими методиками з використанням ліцензійних програм статистичного аналізу Statistica v.6.1 та Microsoft Excel [1].

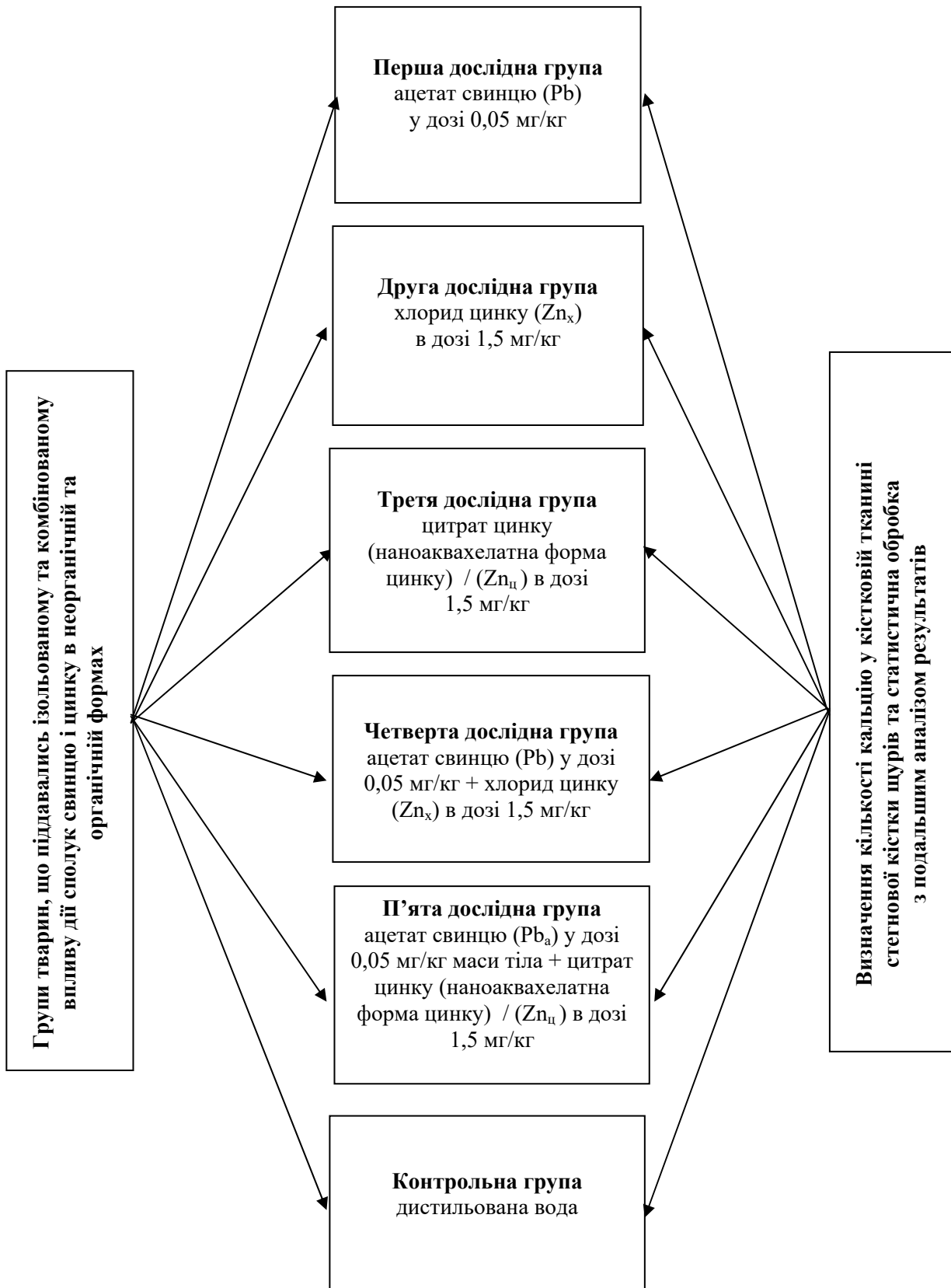


Рис. 1. Дизайн експериментальних досліджень

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати свідчать, що низько-дозові рівні ацетату свинцю при ізольованому та комбінованому його введенні з препаратами цинку в організм тварин протягом підгострого досліду призводять до змін вмісту кальцію у стегнових кістках щурів різноспрямованого характеру.

Так, у тварин першої групи під впливом свинцю середня концентрація кальцію в кістковій тканині становить $78,5 \pm 0,08$ мг/г (табл.), що порівняно з аналогічними даними контрольної групи тварин на 28% нижче ($109,1 \pm 0,22$ мг/г) та підтверджується високим ступенем статис-

тичної вірогідності ($p < 0,01$). Отримані дані кореспондуються з результатами подібних досліджень інших авторів [13].

Аналіз результатів дозволяє вважати, що за рахунок значного зменшення вмісту кальцію у кістковій тканині в умовах дії свинцю, з урахуванням його тропності до кісткової тканини, акумулюючої близько 90% свинцю організму, створюються передумови порушення мінерального складу кісток, яке здатне спричинити певні морфологічні зміни та розвиток у подальшому остеопатій [13, 14].

Вміст кальцію в кістковій тканині щурів

П/п групи	Розчини, що вводились тваринам	Статистичні показники	Отримані результати мг/г
1 група	ацетат свинцю (Pb)	M ±m	78,5 * 0,08
2 група	хлорид цинку (Zn _н)	M ±m	155,0* 0,99
3 група	цитрат цинку (наноаквахелатна форма цинку) / (Zn _н)	M ±m	222,2 * 3,0
4 група	ацетат свинцю (Pb) + хлорид цинку (Zn _н)	M ±m	91,4 * 0,24
5 група	ацетат свинцю (Pb) + цитрат цинку (наноаквахелатна форма цинку) / (Zn _н)	M ±m	95,8 * 0,3
6 група	дистильована вода	M ±m	109,1 0,22

Примітка. * - $p < 0,01$ порівняно з контрольною групою.

Вміст кальцію в кістковій тканині при ізольованому впливі хлориду цинку на щурів за середніми величинами становить $155,0 \pm 0,99$ мг/г, що у півтора рази більше порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). Це зростання кальцію пов'язано зі встановленою останніми десятиріччями остеотропністю цинку, його важливою роллю у процесі забезпечення мінерального гомеостазу кісткової тканини [19]. Так, виявлено, що в кістці міститься значний рівень – 30% від загальної кількості цинку в організмі [15], який бере безпосередню участь у синтезі органічного матриксу кістки [16].

Ще більше зростання кальцію отримано при ізольованому введенні цитрату цинку у наноаквахелатній формі. Результати свідчать, що вміст кісткового кальцію за середніми значеннями достовірно збільшений у 2,04 рази по відношенню до контрольної групи ($p < 0,01$) та

становить $222,2 \pm 3,0$ мг/г. Тобто аквананоцитрат цинку має такі ж властивості, як і неорганічна форма, але внаслідок більшої біодоступності порівняно зі звичайним цинком [7] швидше проникає через кишковий бар'єр, зв'язується з активними центрами ферментів і мобілізує кістковий метаболізм.

Середня концентрація кальцію у кістках дослідних тварин четвертої групи, експонованих бінарною сумішшю «свинець – цинк», становила $91,4 \pm 0,24$ мг/г, що по відношенню до контролю на 16,2% нижче, до тварин свинцевої групи – на 14,1% вище, а порівняно зі щурами цинкової групи - на 41% нижче (рис. 2).

Аналіз таких різноспрямованих результатів дозволяє висунути певні припущення. Ізольована дія свинцю викликає максимальне зменшення кісткового кальцію, у зв'язку з відомою остеотропністю свинцю, який характеризується

схожими на кальцій фізико-хімічними властивостями, заміщує останній у кістковій матриці із подальшими наслідками його депонування. Ізольований вплив цинку призводить до суттєвого зростання кальцію в кістках. При одночасному введенні в організм свинцю та цинку, окрім описаних вище особливостей, відбуваються зміни хімічного складу кісткової тканини в процесі експерименту, що пояснюється антаго-

ністичними взаємодіями досліджуваних речовин між собою на різних рівнях – всмоктування в шлунково-кишковому тракті, транспортування, тканинному та клітинному рівнях, що зумовлює блокування остеотропної активності в першу чергу свинцю, це, в свою чергу, призводить до значного гальмування процесу втрати кальцію кісткової тканиною.

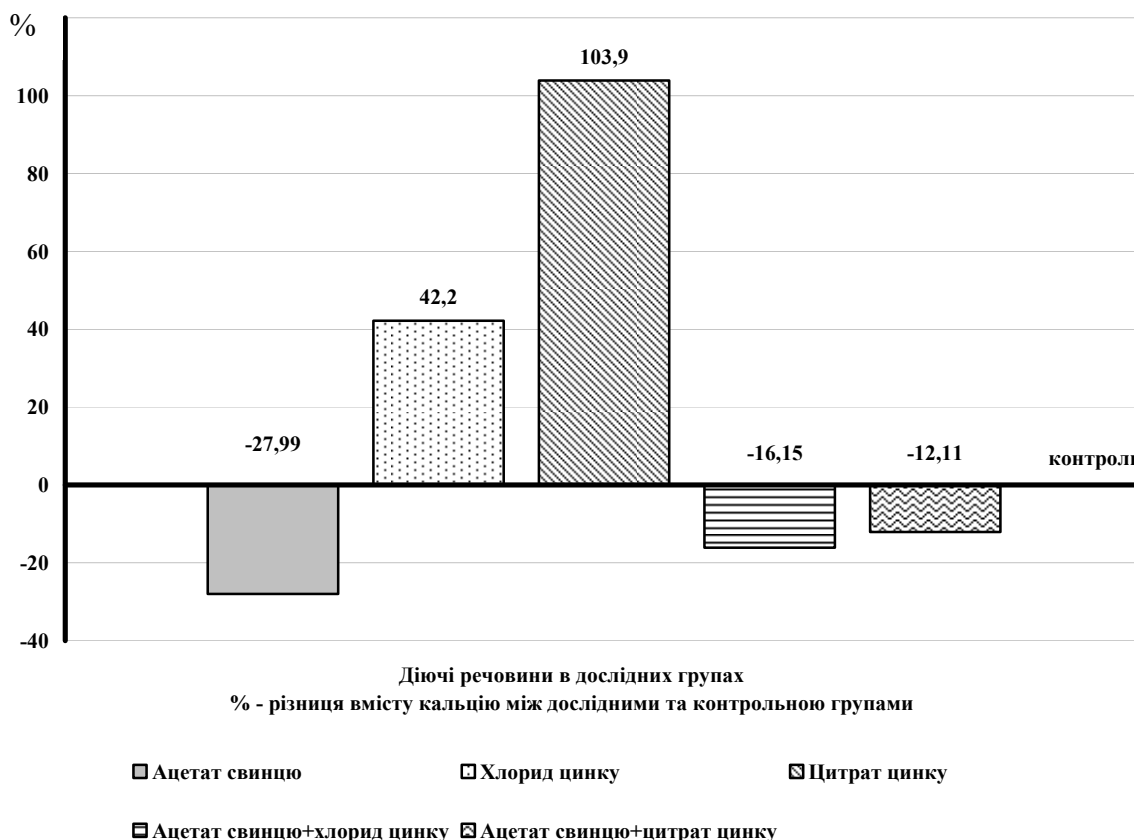


Рис. 2. Вплив ізольованої та комбінованої дії свинцю й органічної та неорганічної форм цинку на вміст кальцію в кістковій тканині лабораторних тварин

Щодо зростання вмісту кальцію в кістках при введенні цинку, то це може бути пов'язано, на наш погляд, із потенціюванням ним кісткового метаболізму, про що мова теж йшла раніш.

Отже, вплив бінарної суміші «свинець – цинк» певною мірою гальмує процес накопичення свинцю в кістковій тканині і втрати нею кальцію завдяки саме цинку - відомому біоантагоністу свинцю [11, 17], що ще раз доводить біопротекторні властивості цинку по відношенню до остеотропної дії останнього.

Стосовно моделювання одночасного впливу свинцю і цитрату цинку, то спрямованість змін вмісту кальцію в кістках щурів порівняно з

ізольованою дією цих речовин свідчить про їх тотожність з результатами четвертої дослідної групи. Так, аналіз рівнів кальцію у щурів п'ятої групи виявив збільшення кісткового кальцію на 22,04% порівняно з першою групою впливу свинцю ($p < 0,01$). Вірогідно припустити, що на-ноаквахелатна форма цинку внаслідок більшої біодоступності, порівняно зі звичайним цинком, при комбінованому введенні зі свинцем ще більшою мірою, ніж неорганічний цинк, підвищує рівень кісткового кальцію – на 7,93% ($p < 0,01$).

Порівнюючи результати четвертої та п'ятої груп щурів з контрольною, доцільно відзначити позитивну особливість, що середні показники

кількості кальцію в кістковій тканині обох експериментальних груп практично відповідають даним контрольної групи.

Таким чином, у результаті проведених експериментальних досліджень встановлено, що при ізольованому введенні хлориду цинку та цитрату цинку вміст кісткового кальцію більший за контрольну групу в 1,42 та 2,04 рази відповідно. Та за умов комбінованого введення цинку та ацетату свинцю зменшує остеотропність останнього, що проявляється достовірним збільшенням вмісту кальцію у стегнових кістках експериментальних тварин, особливо в комбінації з цитратом цинку ($p < 0,01$), що підтверджує остеопротекторність цинку за умови свинцевої інтоксикації.

Вищенаведене дає підставу вважати, що в системі «свинець – цинк» формується ефект біологічного антагонізму. Змінюючи кінетичні параметри свинцю та інтенсивність його зв'язування з SH-групами ферментів, нанозинк внаслідок більшої біодоступності порівняно зі звичайним цинком [7] швидше проникає через кишковий бар'єр і зв'язується з активними

центрами ферментів, перешкоджаючи формуванню стійких комплексів зі свинцем, проте це припущення потребує подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Низькодозовий вплив свинцю протягом підгострого дослідження зумовлює достовірне зменшення вмісту кальцію в кістковій тканині на 28% порівняно з аналогічними даними контрольної групи тварин, що знижує її щільність та стає фактором ризику розвитку остеопенії та остеопорозних станів організму.

2. Комбінований вплив свинцю й органічних та неорганічних форм цинку достовірно збільшує вміст кальцію на 16,43% та 22,04% відповідно, порівняно зі свинцевою групою, що дозволяє припустити протекторні властивості цинку при свинцевій інтоксикації за рахунок ефекту біоантагонізму.

3. Цинк в органічній формі має більш потужні протекторні ефекти, ніж у неорганічній формі, що підтверджується збільшенням вмісту кальцію при дії свинцю у 2 та 1,4 рази відповідно.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов. – Киев, 2006. – 558 с.
2. Белецкая Э.Н. Биопрофилактика экзозависимых состояний у населения индустриально развитых территорий / Э.Н. Белецкая, Т.А. Головова, Н.М. Онул // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2011. – Т.3, № 2. – С. 48-56.
3. Белецкая Э.Н. Гигиенические аспекты остеотропности свинца как фактора риска кальцийдефицитной патологии у человека (обзор литературы) / Э.Н. Белецкая, Н.М. Онул, О.В. Безуб // Медицинские перспективы. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 130-139.
4. ГОСТ 26570-95 Межгосударственный стандарт. Корма, комбикорма, комбикормовое сырье. Методы определения кальция.
5. Ершов Ю.А. Механизмы токсического действия неорганических соединений / Ю.А. Ершов, Т.В. Плетнева. – Москва: Медицина, 1989. – 272 с.
6. Куценко С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. – Санкт-Петербург, 2002. – 395 с.
7. Лабораторні тварини в медико-біологічних експериментах / В.В. Пішак, В.Г. Висоцька, В.М. Магальяс [та ін.]. – Чернівці: Мед. ун-т, 2006. – 350 с.
8. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов / Е.А. Антонович, Ю.С. Каган, Е.И. Спину [и др.]. – Киев, 1988. – 212 с.
9. Allen L.H. Food Safety: Heavy Metals / L.H. Allen // Encyclopedia of Human Nutrition. Third Edition. – 2013. – P. 331-336.
10. Blood lead and cadmium levels in a six hospital employee population. PESA study, 2009 / M. González-Estecha, E. Trasobares, M. Fuentes [et. al.] // J. Trace Elem. Med. Biol. – 2011. – Vol. 25. – P. 22-29.
11. Boscolo P. Neurohumoral blood pressure regulation in lead exposure / P. Boscolo, M. Carmignani // Environ Health Perspect. – 1988. – Vol. 78. – P. 101-106.
12. Bushak L. China tops WHO list for deadly outdoor air pollution / L. Bushak // WHO. – 2016. E-resource: <https://www.theguardian.com/environment/2016/sep/27/more-than-million-died-due-air-pollution-china-one-year>
13. Effects of subchronic exposure to lead acetate and cadmium chloride on rat's bone: Ca and Pi contents, bone density, and histopathological evaluation / H. Lu, G. Yuan, Z. Yin [et. al.] // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2014. – Vol. 7. – P. 640-647.
14. Kupraszewicz E. Excessive ethanol consumption under exposure to lead intensifies disorders in bone metabolism: A study in a rat model / E. Kupraszewicz, M.M. Brzóska // Chem. Biol. Interact. – 2013. – Vol. 203. – P. 486-501.
15. Moser-Veillon R.B. Zinc needs and homeostasis during lactation / R.B. Moser-Veillon // Analyst. – 1995. – Vol. 120. – P. 895-897.
16. Persicov A.V. Unstable molecules form stable tissues / A.V. Persicov, B. Brodsky // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 99, N 3. – P. 1101-1103.
17. Plasma renin activity and urinary kallikrein excretion in lead-exposed workers as related to

hypertension and nephropathy / P. Boscolo, G. Galli, A. Iannaccone [et al.] // *Life Sci.* – 1981. – Vol. 28. – P. 175-184.

18. Quantification of metallothionein on the liver and kidney of rats by subchronic lead and cadmium in

combination / S. Dai, Z. Yin, G. Yuan [et al.] // *Environ Toxicol Pharmacol.* – 2013. – Vol. 36. – P. 1207-1216.

19. Schoenau E. The "Muscle-Bone-Unit" in Children and Adolescents / E. Schoenau, H. M. Frost // *Calcif Tissue Int.* – 2002. – Vol. 70. – P. 405-407.

REFERENCES

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

2. Beletskaya EN, Golovkova TA, Onul NM. [Biological prevention of ecologically dependent conditions in the population of industrialized territories]. *Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny.* 2011;3(2):48-56. Russian.

3. Beletskaya EN, Onul NM, Bezub OV. [Hygienic aspects of osteotropism of lead as a risk factor calciomercato pathology in humans (literature review)]. *Medicini perspektivi.* 2014;19(2):130-9. Russian.

4. [GOST 26570-95 Interstate standard. Feed, mixed fodders, feed raw materials. Methods for the determination of calcium]. Russian.

5. Ershov YuA, Pletneva TV. [Mechanisms of toxic action of inorganic compounds]. Moskva: Meditsina, 1989;272. Russian.

6. Kutsenko SA. [Fundamentals of toxicology]. Sankt-Peterburg, 2002;395. Russian.

7. Pishak VV, Visots'ka VG, Magalyas VM. [Laboratory animals in biomedical experiments]. Chernivtsi: Med. un-t, 2006;350. Ukrainian.

8. Antonovich EA, Kagan YuS, Spynu EI. [Methodical instructions on hygienic evaluation of new pesticides]. Ministerstvo zdravookhraneniya SSSR; VNII gigieny i toksikologii pestitsidov, polimerov i plasticheskikh mass. Kiev; 1988. Russian.

9. Allen LH. Food Safety: Heavy Metals. *Encyclopedia of Human Nutrition.* Third Edition. 2013;331-6.

10. González-Estecha M, Trasobares E, Fuentes M. Blood lead and cadmium levels in a six hospital employee

population. PESA study, 2009. *J Trace Elem Med Biol.* 2011;25:22-29.

11. Boscolo P, Carmignani M. Neurohumoral blood pressure regulation in lead exposure. *Environ Health Perspect.* 1988;78:101-6.

12. Bushak L. China tops WHO list for deadly outdoor air pollution. WHO.-2016. Available from: <https://www.theguardian.com/environment/2016/sep/27/more-than-million-died-due-air-pollution-china-one-year>

13. Lu H, Yuan G, Yin Z. Effects of subchronic exposure to lead acetate and cadmium chloride on rat's bone: Ca and Pi contents, bone density, and histopathological evaluation. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7:640-7.

14. Kupraszewicz E, Brzóska MM. Excessive ethanol consumption under exposure to lead intensifies disorders in bone metabolism: A study in a rat model. *Chem Biol Interact.* 2013;203:486-501.

15. Moser-Veillon RB. Zinc needs and homeostasis during lactation. *Analyst.* 1995;120:895-7.

16. Persicov AV, Brodsky B. Unstable molecules form stable tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2002;99(3):1101-3.

17. Boscolo P, Galli G, Iannaccone A. Plasma renin activity and urinary kallikrein excretion in lead-exposed workers as related to hypertension and nephropathy. *Life Sci.* 1981;28:175-84.

18. Dai S, Yin Z, Yuan G. Quantification of metallothionein on the liver and kidney of rats by subchronic lead and cadmium in combination. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013;36:1207-16.

19. Schoenau E, Frost HM. The "Muscle-Bone-Unit" in Children and Adolescents. *Calcif Tissue Int.* 2002;70:405-7.

Стаття надійшла до редакції
03.10.2016



УДК 613.6:027:634.75:543.393

**Т.І. Зінченко,
І.М. Пельо,
С.Т. Омельчук,
О.П. Вавріневич**

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА ПРОФЕСІЙНОГО РИЗИКУ ПРАЦІВНИКІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ПЕСТИЦИДІВ ТА БАКОВИХ СУМІШЕЙ У СИСТЕМІ ХІМІЧНОГО ЗАХИСТУ ПОЛУНИЦІ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
Інститут гігієни та екології
кафедра гігієни та екології
пр. Перемоги, 34, Київ, 03057, Україна
Bogomolets national medical university
Institute of Hygiene and Ecology
Department of Hygiene and Ecology
Peremogy av., 34, Kyiv, 03057, Ukraine
e-mail: tazin4enko@yandex.ru

Ключові слова: бакові суміші пестицидів, система хімічного захисту, умови праці, комплексний, комбінований професійний ризик

Key words: pesticides tank mixtures, chemical protection system, working conditions, complex, combined professional risk

Реферат. Гигиеническая оценка профессионального риска работников при применении пестицидов и баковых смесей в системе химической защиты клубники. Зинченко Т.И., Пельо И.М., Омельчук С.Т., Вавриневич Е.П. При применении баковых смесей и пестицидов в системе химической защиты сельскохозяйственных культур существует опасность одновременного или последовательного действия действующих веществ. Установлено, что комбинированный потенциальный риск вредного воздействия препарата Тореро КС на работников составляет 0,11-0,30 у.е., Свитч 62,5 в.г. - 0,054-0,065 у.е., баковой смеси № 1 - 0,26-0,51 у.е., баковой смеси № 2 - 0,26-0,49 у.е. и не превышает допустимую величину риска (<1). Комбинированный риск при последовательном применении компонентов исследуемой системы химической защиты клубники превышает допустимый риск и составляет 0,954-2,02 у.е. Предложены пути снижения профессионального риска и обоснованы регламенты безопасного применения пестицидов и баковых смесей в системе химической защиты клубники.

Abstract. Hygienic assessment of professional risk for workers, involved in application of pesticides and tank mixtures in chemical protection of strawberry. Zinchenko T.I., Pelo I.M., Omelchuk S.T., Vavrinevych O.P. When using tank mixtures and pesticides in chemical crop protection systems there exists danger of simultaneous or sequential action of ingredients. It was established that the combined potential risk of the harmful effects of Torero SC preparation on workers is 0.11-0.30 arb.units, Switч 62.5 WG - 0.054-0.065 arb.units, tank mixture 1 - 0.26-0.51 arb.units, tank mixture 2 - 0.26-0.49 arb.units correspondently and does not exceed the allowable value of risk (<1). The combined risk in sequential application of components of chemical protection system of strawberry exceeds allowable values of risk and is 0.954-2.02 arb.units. Ways of occupational risk decrease were proposed and regulations of safe application of tank mixtures and pesticides in chemical protection of strawberry were substantiated.

На сучасному етапі ведення сільськогосподарського виробництва для запобігання виникнення резистентних форм патогенів до дії пестицидних препаратів впроваджують бакові суміші пестицидів [2]. Це забезпечує підвищення урожайності культур і зниження забруднення сільськогосподарської продукції та об'єктів навколишнього середовища [6].

При застосуванні бакових сумішей та пестицидів у системі хімічного захисту сільськогосподарських культур існує небезпека одночасної або послідовної дії діючих речовин [3]. Відомо,

що при застосуванні пестицидних препаратів, до складу яких входять декілька діючих речовин, професійний ризик може перевищувати допустимий, що вимагає запровадження заходів щодо зниження професійного ризику [1].

У зв'язку з вищевикладеним, метою роботи була гігієнічна оцінка умов праці та професійного ризику працівників при застосуванні бакових сумішей Актеллік 500 ЕС, к.е. + Топаз 100 ЕС, к.е. (суміш № 1) та Актеллік 500 ЕС, к.е. + Хорус 75 WG, в.г. (суміш № 2) і пестицидів – Тореро КС, Форс 1,5 G, г, Актара 25 WG, в.г. та

Світч 62,5, в.г. в системі хімічного захисту полуниці для обґрунтування регламентів їх безпечного використання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Натурні дослідження з вивчення умов праці осіб, задіяних при застосуванні системи хімічного захисту полуниці, проведено на базі навчально-дослідної станції Уманського аграрного університету НААНУ, Черкаська обл., м. Умань. Умови застосування пестицидів та бакових сумішей наведено в таблиці 1.

Приготування бакових сумішей, робочих розчинів пестицидів Тореро, КС, Світч 62,5 в.р.г., Актара 25 WG, в.г. та заправку здійснював заправник, обприскування ділянки – тракторист, які мають досвід роботи з пестицидами та агрохімікатами. При внесенні гранул препарату Форс 1,5 G, г. у рядки брали участь заправник і тракторист, при поливі в лунку препаратом Актара 25 WG, в.г. – заправник, оператор ранцевого обприскувача. Робітники були одягнені у спеціальний захисний одяг: комбінезон із синтетичної тканини та черевики. В якості індивідуальних засобів захисту використовували

рукавички та респіратори. Обробку проводили при допустимих метеорологічних умовах [5].

Для відбору проб повітря застосовували переносний аспіратор «Тайфун». Проби повітря відбирали на паперовий фільтр «синя стрічка». На кожному етапі технологічного процесу в одній точці послідовно відбирали 3 проби. Дослідження кількісного вмісту пестицидів на шкірних покривах працівників проводили після завершення операцій за допомогою знежирених і змочених етиловим спиртом, розведеним у воді в співвідношенні 1:1, марлевих серветок та методом нашивок (3-х шарові нашивки (зовнішній шар – бавовняна тканина, середній шар – медична марля, внутрішній – фільтр «синя стрічка»)) на спецодязі. Визначення вмісту діючих речовин у повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, у змивах з відкритих поверхонь шкіри та рукавичок, нашивках на спецодязі проводили методом газорідинної та вискоефективної рідинної хроматографії. Межі кількісного визначення та гігієнічні нормативи діючих речовин наведено в таблиці 2.

Таблиця 1

Умови та місце застосування пестицидів і бакових сумішей у системі хімічного захисту полуниці в умовах промислового сектору

Препарат (діючі речовини)	Призначення	Період обробки	Максимальна норма витрати препарату, кг(л)/га	Витрата робочої рідини, л/га	Спосіб застосування	Використана техніка
Тореро, КС (метамітрон, 350 г/л, етофумезат, 150 г/л)	Гербицид	До висадки або після збирання врожаю	2,0	300	Штангове обприскування	ОПШ-2000, трактор ЮМЗ-6
Форс 1,5 G, г. (тефлутрин, 15 г/кг)	Інсектицид	Під час висадки в ґрунт розсади	12,0	-	Внесення гранул препарату в лунки (рядки)	розсадно-посадкова машина Super Prefer трактор МТЗ-82
Бакова суміш № 1: Актеллік 500 ЕС, к.е. (піриміфос-метил, 500 г/л) + Топаз 100 ЕС, к.е. (пенконазол, 100 г/л)	Інсектицид	До цвітіння та/або після масового цвітіння	0,6	300	Штангове обприскування	ОПШ-2000, трактор МТЗ-82
	Фунгіцид	до цвітіння	0,5			
Світч 62,5 в.р.г. (ципродиніл, 375 г/кг, флудіоксоніл, 250 г/кг)	Фунгіцид	До цвітіння або після масового цвітіння	1,0	300	Штангове обприскування	ОП-2000, трактор ЮМЗ-80
Бакова суміш № 2: Актеллік 500 ЕС, к.е. (піриміфос-метил, 500 г/л) + Хорус 75WG, в.г. (ципродиніл, 750 г/кг)	Інсектицид	До цвітіння та/або після збирання врожаю	0,6	300	Штангове обприскування	ОП-500, трактор ЮМЗ-6
	Фунгіцид	до цвітіння	0,7			
Актара 25 WG, в.г. (тіаметоксам, 250 г/кг)	Інсектицид	Після збирання врожаю	3,6	100	Полив у лунку	Ранцевий обприскувач «SOLO»

Гігієнічні нормативи і межі кількісного визначення досліджуваних діючих речовин у повітрі робочої зони, атмосферному повітрі, змивах з поверхні шкіри та нашивках зі спецодягу персоналу

Діюча речовина	Повітря робочої зони, мг/м ³		Атмосферне повітря, мг/м ³		Змиви, нашивки, мг
	ГДК / ОБРВ	МКВ [№ МВ]	ОБРВ	МКВ [№ МВ]	МКВ
метамітрон	0,5 /	0,005 [6196-91]	0,03	0,015 [115-98]	0,002
етофумезат	/ 0,1	0,05 [101-98]	0,01	0,01 [101-98]	0,005
тефлутрин	/0,1	0,05 [637-2006]	0,007	0,0015 [637-2006]	0,001
піриміфос-метил	2,0 /	0,2 [5321-91]	0,001	0,0008 [373-2002]	0,001
ципродиніл	/ 1,0	0,02 [82-97]	0,05	0,02 [82-97]	0,002
флудіоксоніл	/1,0	0,01 [48-97]	0,002	0,0016 [430-2003]	0,001
пенконазол	/ 0,8	0,0025 [6124-91]	0,02	0,016 [377-2002]	0,001
тіаметоксам	/ 0,5	0,25 [304-2001]	0,03	0,02 [304-2001]	0,002
імідаклоприд	/ 0,2	0,1 [6272-91]	0,005	0,0035 [154-99]	0,001

Примітки: ГДК – гранично допустима концентрація; ОБРВ – орієнтовний безпечний рівень впливу; МКВ – межа кількісного визначення; МВ – методичні вказівки.

Оцінку професійного ризику здійснювали згідно з методичними рекомендаціями [4]. Враховуючи, що при застосуванні сумішевих пестицидів (Тореро, КС, Світч 62,5 в.р.г.) і бакових сумішей № 1 і № 2 можлива одночасна дія декількох діючих речовин, а також той факт, що при застосуванні системи хімічного захисту можлива послідовна дія пестицидів на працівників, нами було здійснено розрахунки комбінованого ризику. Комбінований ризик (КР) визначали шляхом простої сумачії величин ризику декількох діючих речовин при комплексному надходженні:

$$KР = \sum \left(\frac{D_{инг.}}{ДД_{инг.}} \right)_{1,2,...,n} + \sum \left(\frac{D_{шк.}}{ДД_{шк.}} \right)_{1,2,...,n}$$

де 1,2,...,n – досліджувані діючі речовини. Розрахунки та статистичну обробку проводили на персональному комп'ютері з використанням програми Excel (версія 9.0, 2000 р.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень з вивчення вмісту діючих речовин у повітрі робочої зони та забруднення ними шкірних покривів працюючих при застосуванні бакових сумішей та препаратів представлені в таблицях 3, 4.

Під час приготування робочих розчинів препаратів Тореро, КС, Світч 62,5 в.р.г., Актара 25 WG, в.г. та бакових сумішей № 1 і № 2 в повітрі робочої зони заправника досліджувані

діючі речовини не виявлено. При проведенні обробки насаджень полуниці в повітрі робочої зони тракториста виявлено пенконазол у кількості 0,01 мг/м³ при застосуванні бакової суміші № 1, усі інші діючі речовини в зоні дихання тракториста не виявлені.

При дослідженні змивів з відкритих ділянок шкіри працівників компоненти бакових сумішей та інші сполуки не виявлено, крім пенконазолу та тіаметоксаму. Зазначені діючі речовини визначались у змивах з поверхні кистей рук у кількості 0,001 мг (пенконазол) та 0,008 мг (тіаметоксам). Усі досліджувані речовини визначались у змивах з поверхонь рукавичок заправників (табл. 4). У нашивках та спецодезді заправників виявлено пенконазол у кількості 0,001 мг/дм², у тракториста – піриміфос-метил (0,003 мг/дм²).

Результати натурних досліджень з вивчення умов праці персоналу були використані для розрахунку величин ризику небезпечного впливу досліджуваних пестицидів при різних шляхах надходження (табл. 5). Як показують результати розрахунків, професійний ризик при комплексному надходженні пестицидів через дихальні шляхи та шкіру не перевищує допустимий (<1). Аналіз отриманих результатів показав, що величини інгалаційного ризику достовірно вищі у трактористів за критерієм Ст'юдента (p<0,05), величини перкутанного ризику заправників і трактористів достовірно не відрізняються (p>0,05).

**Вміст діючих речовин пестицидів у пробах повітря при їх застосуванні
в системі хімічного захисту полуниці, мг/м³ (промисловий сектор) (M±m, n=3)**

Препарат	Діюча речовина	Повітря в зоні дихання		Повітря в зоні обробки через			Повітря в зоні можливого зносу *
		заправника	тракториста	1 годину	3 доби	7 діб	
Тореро, КС	метамітрон	н.в.**	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
	етофумезат	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
Форс 1,5 G, г.	тефлутрин	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
Бакова суміш № 1: Актеллік 500 ЕС, к.е.+Топаз 100 ЕС, к.е.	піриміфос-метил	н.в.	н.в.	0,045±0,01	н.в.	н.в.	н.в.
	пенконазол	н.в.	0,01±0,003	0,005±0,0009	<0,0025	н.в.	н.в.
Світч 62,5 в.р.г.	ципродиніл	н.в.	н.в.	0,02±0,001	н.в.	н.в.	н.в.
	флудіоксоніл	н.в.	н.в.	0,01±0,003	н.в.	н.в.	н.в.
Бакова суміш № 2: Актеллік 500 ЕС, к.е. + Хорус 75WG, в.г.	піриміфос-метил	н.в.	н.в.	0,05±0,01	н.в.	н.в.	н.в.
	ципродиніл	н.в.	н.в.	<0,05	н.в.	н.в.	н.в.
Актара 25 WG, в.г.	тіаметоксам	н.в.	н.в./	0,3±0,05	н.в.	н.в.	н.в.

Примітки: 1. * - дослідження проведено на відстані 100 м від краю ділянки; 2. ** «н.в.» – не виявлено, при межі кількісного визначення методу в повітрі робочої зони та атмосферному повітрі; 3. / – досліджено повітря в зоні дихання оператора поливу рослин.

Частка перкутанного ризику у заправників і трактористів у середньому становила 71,9±7,6%.

Величини комбінованого ризику при застосуванні комбінованих препаратів Тореро КС, Світч 62,5 в.г. і бакових сумішей пестицидів № 1 та № 2 також не перевищують допустимий. При

послідовному застосуванні досліджуваних пестицидних препаратів і бакових сумішей у системі хімічного захисту полуниці величини комбінованого ризику у заправника становлять 0,954 у.о. та у тракториста – 2,02 у.о., що перевищує допустиму величину (>1).

Таблиця 4

**Вміст діючих речовин у змивах з поверхні відкритих ділянок шкіри
і нашивках на спецодязі працюючих при застосуванні пестицидів
у системі хімічного захисту полуниці (промисловий сектор)**

Препарат	Діюча речовина	Змиви, мг на всій поверхні**			Нашивки на спецодязі, мг/дм ² поверхні			
		заправника		тракториста	заправника		тракториста	
		лице, шия, кисті рук	рука- вички	лице, шия, кисті рук	головний убір, груди, плечі, передпліччя	спина, стегна, гомілки	головний убір, груди, плечі, передпліччя	спина, стегна, гомілки
Тореро, КС	метамітрон	н.в.*	0,006	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
	етофумезат	н.в.	0,01	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
Форс 1,5 G, г.	тефлутрин	н.в.	0,002	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
Бакова суміш № 1: Актеллік 500 ЕС, к.е.+Топаз 100 ЕС, к.е.	піриміфос-метил	н.в.	0,005	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
	пенконазол	н.в.	0,002	<0,001	0,001	н.в.	н.в.	н.в.
Світч 62,5 в.р.г.	ципродиніл	н.в.	0,003	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
	флудіоксоніл	н.в.	0,002	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
Бакова суміш № 2: Актеллік 500 ЕС, к.е. + Хорус 75WG, в.г.	піриміфос-метил	н.в.	0,006	н.в.	н.в.	н.в.	0,003	н.в.
	ципродиніл	н.в.	0,0035	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.	н.в.
Актара 25 WG, в.г.	тіаметоксам	н.в.	0,005	н.в. 0,008/	н.в.	н.в.	н.в. //	н.в. //

Примітки: 1. «*» – не виявлено; 2. ** – змиви відібрані зі всієї поверхні відкритих ділянок працюючих. Площа поверхні, дм²: обличчя – 6,5; шия – 2,6; плечі – 29,1; передпліччя – 12,1; кисті рук – 8,2; груди – 35,5; спина – 35,5; стегна – 38,2; гомілки – 23,8; 3. / – досліджено змиви з поверхні рукавичок оператора поливу рослин; 4. // – досліджено нашивки на спецодязі оператора поливу рослин.

Величини потенційного ризику небезпечного впливу пестицидів на заправників і трактористів при застосуванні системи хімічного захисту полуниці в промисловому секторі

Препарат	Діюча речовина	Величини ризику, у.о.								Частка перкутанного ризику, %	
		Інгаляційний ^{III}		Перкутанний		Комплексний		Комбінований		З ^{II}	Т
		З*	Т	З**	Т	З***	Т	З'	Т		
Тореро, КС	метамітрон	0,001	0,005	0,03	0,03	0,031	0,035	0,11	0,30	95,81	84,72
	етофумезат	0,06	0,23	0,02	0,02	0,08	0,27			25,34	7,68
Форс 1,5 G, г.	тефлутрин	0,10	0,41	0,14	0,14	0,24	0,55	-	-	57,59	24,96
№ 1: Актеллік 500 ЕС, к.е. + Топаз 100 ЕС, к.е.	піриміфос-метил	0,05	0,20	0,13	0,19	0,18	0,40	0,26	0,51	72,40	48,59
	пенконазол	0,01	0,05	0,07	0,06	0,08	0,11			84,22	52,57
Світч 62,5 в.р.г.	ципродиніл	0,002	0,01	0,03	0,03	0,032	0,04	0,054	0,065	91,84	73,48
	флудіоксоніл	0,001	0,005	0,02	0,02	0,021	0,025			94,44	80,61
№ 2: Актеллік 500 ЕС, к.е. + Хорус 75WG, в.г.	піриміфос-метил	0,05	0,20	0,14	0,19	0,19	0,39	0,26	0,49	72,59	48,59
	ципродиніл	0,01	0,04	0,06	0,06	0,07	0,10			85,17	58,08
Актара 25 WG, в.г.	тіаметоксам	0,02	0,09	0,01	0,01	0,03	0,10	-	-	39,62	14,21
Величини ризику, M±m, у.о.		0,03±0,01	0,12±0,04	0,07±0,017	0,08±0,02	0,095±0,02	0,20±0,06	0,17±0,05	0,34±0,1	71,9±7,6	49,3±8,5
Величини комбінованого ризику при послідовному застосуванні препаратів у системі хімічного захисту суніці, у.о.								0,954	2,02		-

Примітки: 1. З – заправник; 2. Т – тракторист; 3. * – величини інгаляційного ризику достовірно вищі у трактористів за критерієм Ст'юдента, при p<0,05 (df=18); t= 2,16; 4. ** – величини перкутанного ризику достовірно не відрізняються у заправників і трактористів за критерієм Ст'юдента, при p>0,05 (df=18); t= 0,36; 5. *** – величини комплексного ризику достовірно не відрізняються у заправників і трактористів за критерієм Ст'юдента, при p>0,05 (df=18); t= 1,66; 6. / – величини комбінованого ризику достовірно не відрізняються у заправників і трактористів за критерієм Ст'юдента, при p>0,05 (df=18); t= 1,47; 7. II – частка перкутанного ризику у заправників і трактористів достовірно не відрізняється за критерієм Ст'юдента, при p>0,05 (df=18); t= 1,98; 8. III – величини перкутанного ризику заправників і трактористів достовірно не відрізняються від інгаляційного за критерієм Ст'юдента, при p>0,05 (df=18); t= 1,75 і t= 1,03 відповідно.

Враховуючи те, що препарати в системі хімічного захисту використовуються в різні терміни вегетації полуниці, одночасний вплив всіх складових системи малоймовірний. Проте величини комбінованого ризику слід враховувати, якщо всі препарати та суміші пестицидів, які входять до складу системи хімічного захисту, буде застосовувати одна особа. Зменшення професійного ризику працівників, задіяних при застосуванні системи хімічного захисту полуниці, слід здійснювати шляхом переривання шляхів впливу, зменшення його інтенсивності і тривалості (захист органів дихання і шкіри, встановлення та дотримання санітарно-захисних зон, збільшення періоду початку робіт після застосування пестициду) [4].

У зоні можливого зносу аерозолу препаратів і бакових сумішей досліджувані діючі речовини не виявлено.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що в реальних умовах проведення обробки препаратами Тореро КС, Форс 1,5 G, г, Актара 25 WG, в.г., Світч 62,5 в.г. та баковими сумішами № 1 (Актеллік 500 ЕС, к.е.+Топаз 100 ЕС, к.е.) та № 2 (Актеллік 500 ЕС, к.е.+Хорус 75WG, в.г.) при дотриманні рекомендованих агротехнічних і гігієнічних регламентів безпечного застосування не спостерігається підвищення гігієнічних нормативів у повітрі робочої зони та не порушуються гігієнічні вимоги з позиції охорони праці.

2. Визначено, що при використанні системи хімічного захисту полуниці комплексний потенційний ризик шкідливого впливу метамітрону на організм працівників при застосуванні препарату Тореро КС становить 0,031-0,035 ум.од., етофумезату – 0,08-0,27 у.о.; для тефлутрину (Форс 1,5 G, г) – 0,24-0,55 у.о.; тіаметоксаму (Актара 25 WG, в.г.)

– 0,03-0,10 у.о.; ципродинілу – 0,032-0,04 у.о. та флудіоксонілу – 0,21-0,025 у.о. (Світч 62,5, в.г.); піриміфос-метилу – 0,18-0,40 у.о. і пенконазолу – 0,08-0,11 у.о. (бакова суміш № 1); для піриміфос-метилу – 0,19-0,39 у.о. та ципродинілу – 0,07-0,10 у.о. (бакова суміш № 2), що не перевищує допустимий ризик (<1).

3. Встановлено, що комбінований потенційний ризик шкідливого впливу препарату Тореро КС на працівників становить 0,11-0,30 у.о., Світч 62,5 в.г. – 0,054-0,065 у.о., бакової суміші № 1 – 0,26-0,51 у.о., бакової суміші № 2 – 0,26-0,49 у.о. та не перевищує допустиму величину ризику (<1).

4. Виявлено, що комбінований ризик при послідовному застосуванні компонентів досліджуваної системи хімічного захисту полуниці перевищує допустимий ризик і становить 0,954-2,02 у.о., та запропоновано шляхи зниження професійного ризику.

5. Обґрунтовано регламенти безпечного застосування препаратів Тореро КС, Форс 1,5 Г, г, Актара 25 WG, в.г., Світч 62,5, в.г. і бакових сумішей № 1 та № 2 – строки виходу працівників на оброблені ділянки для проведення механізованих робіт 3 доби, ручних робіт – 7 діб.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вавріневич О.П. Гігієнічна оцінка потенційного комбінованого ризику небезпечного впливу сумішевих фунгіцидів для працюючих / О.П. Вавріневич // Укр. журнал з проблем медицини праці. – 2015. – № 1 (42). – С. 58-66.

2. Гігієнічна оцінка умов праці при застосуванні бакових сумішей пестицидів у овочівництві / В.Ф. Москаленко, І.М. Пельо, С.Т. Омельчук [та ін.] // Укр. журнал з проблем медицини праці. – 2013. – № 3 (36). – С. 9-24.

3. Маненко А.К. Комплексная оценка степени кумуляции пестицидов при одновременном и последовательном введении / А.К. Маненко, О.П. Иванова,

Н.А. Бирюкова // Гигиена и санитария. – 1990. – № 11. – С. 8 – 11.

4. Методичні рекомендації “Вивчення, оцінка і зменшення ризику інгаляційного і перкутанного впливу пестицидів на осіб, які працюють з ними або можуть зазнавати впливу пестицидів під час і після хімічного захисту рослин та інших об’єктів” / Затв. МОЗ України № 324 від 13.05.2009.- Київ, 2009. - 29 с.

5. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны: ГОСТ 12.1.005-88. ССБТ. – Введен 01.01.89. – Москва: Изд-во стандартов, 1991. – 47 с.

6. Ягідництво: навч. посіб. / за ред. Ю.П. Яновського, О.М. Лапи. – Київ: Колобіг, 2009. – 216 с.

REFERENCES

1. Vavrinevych OP. [Hygienic assessment of potential combined risk of harmful effects on workers of fungicides mixtures]. *Ukrayins'kyu zhurnal z problem medytsyny pratsi*. 2015;1(42):58-66.

2. Moskalenko VF, Pelo IM, Omelchuk ST, et al. [Hygienic evaluation of labour conditions during tank mixtures application in vegetable growing]. *Ukrayins'kyu zhurnal z problem medytsyny pratsi*. 2013;3(36):9-24. Ukrainian.

3. Manenko AK, Yvanova OP, Byryukova NA. [Comprehensive assessment of the pesticides accumulation degree at the simultaneous and sequential application]. *Nyhyena y sanytaryya*. 1990;11:8-11. Russian.

4. [Methodical guidelines on study, estimation and reduction of risk of pesticides inhalation and dermal effects on the workers or bystanders during and after its application for plants and other objects of chemical protection]. N 324 2009; Approv. on 13.05.2009 by Ministry of health of Ukraine: 29. Ukrainian.

5. [General sanitary-hygienic requirements for working zone air. State Standart 12.1.005-88. Approved on 01.01.89]. 1991;47.

6. Yanovs'kyu YuP., Lapa OM. [Berry-culture]. 2009;216. Ukrainian.

Стаття надійшла до редакції
30.03.2016



УДК 615.285.7:613.632-616-035.2

**М.М Коршун,
Т.В Руда,
А.В Благая,
А.М Антоненко**

ОСОБЛИВОСТІ ТОКСИКОДИНАМІКИ ТА ОЦІНКА НЕБЕЗПЕЧНОСТІ НОВОГО ІНСЕКТИЦИДУ ПІМЕТРОЗИНУ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
Інститут гігієни та екології
(дир. – д. мед.н., проф. С.Т. Омельчук)
пр. Перемоги, 34, Київ, 03057, Україна
Bogomolets national medical university
Institute of hygiene and ecology
Peremogy av., 34, Kyiv, 03057, Ukraine
e-mail: mkorshun@ukr.net

Ключові слова: інсектициди, піметрозин, токсичність, оцінка небезпечності, допустима добова доза
Key words: insecticides, pymetrozine, toxicity, hazard assessment, acceptable daily intake

Реферат. Особенности токсикодинамики и оценка опасности нового инсектицида пиметрозина. Коршун М.М., Рудая Т.В., Благая А.В., Антоненко А.Н. Общеизвестно, что пестициды, кроме полезного действия, способны негативно влиять на человека, животных и окружающую среду. Для предотвращения такого вредного действия химических средств защиты растений обязательной является их регламентация на этапе регистрации новых пестицидов. В связи с этим целью нашей работы была оценка опасности по токсикологическим критериям и обоснование допустимой суточной дозы (ДСД) для человека инсектицида пиметрозина. Проведено экспертно-аналитическое исследование первичных и вторичных источников информации о результатах экспериментов по изучению токсичности пиметрозина на лабораторных животных. Установлено, что пиметрозин относится ко 2 классу опасности (лимитирующий показатель – ингаляционная токсичность). В хроническом эксперименте по изучению системной токсичности на крысах был установлен наименьший NOAEL – 10 ppm (0,337 мг/кг), что позволило обосновать ДСД пиметрозина для человека на уровне 0,003 мг/кг. Определение данного критерия позволит установить ряд гигиенических нормативов, при соблюдении которых будет отсутствовать вредное влияние на человека.

Abstract. Peculiarities of toxicodynamics and hazard assessment of pymetrozine, a new insecticide. Korshun M.M., Ruda T.V., Blagaia A.V., Antonenko A.M. It is well known that despite an actual efficiency pesticides can have a negative impact on humans, animals and the environment. So, new pesticides must be regulated at the stage of their registration in order to prevent such a harmful effect of chemical crop protection agents (CCPA). In this context, the aim of our study was to assess the danger by using toxicological criteria and substantiate acceptable daily intake (ADI) of pymetrozine for humans. It was performed the expert-analytical study of the primary and secondary sources of information during study of its toxicity on laboratory animals. It was established that pymetrozine is related to 2 class of hazard (limiting indication is inhalation toxicity). In chronic study the lowest NOAEL on rats was set at 10 ppm (0,337 mg/kg) for systemic toxicity, which made it possible to substantiate ADI of pymetrozine for a human at 0,003 mg/kg. The definition of this criterion will allow to set a series of hygienic standards to be followed, without any harmful effect on a human.

За визначенням експертів FAO (Food and Agriculture Organization – Продовольча та сільськогосподарська організація ООН або ФАО): пестицид – це будь-яка речовина чи суміш речовин, що призначені для запобігання, знищення чи контролю за будь-якими шкідниками, включаючи переносників хвороб людини і тварин, небажаних видів рослин або тварин, що спричиняють шкоду під час процесу виробництва, переробки, зберігання, транспортування чи збуту продуктів харчування, сільськогосподарської сировини, деревини, товарів з дерева та тваринних кормів, або речовини, які можуть бути введені тваринам з метою контролю за

комахами, павукоподібними чи іншими шкідниками, що паразитують в/на їхньому тілі [9]. Але на сьогодні відомо, що, поряд з корисною дією, пестициди здатні негативно впливати на людину, тварин та навколишнє середовище [10]. Зокрема люди можуть зазнавати шкідливої дії пестицидів під час професійної діяльності, при застосуванні їх у сільському та домашньому господарствах [12]. Тому, для попередження та мінімізації такої шкоди, багато країн використовують схеми регулювання та контролю за виробництвом та застосуванням пестицидів [10]. Зокрема в Україні обов'язковою передумовою реєстрації нових хімічних засобів захисту рослин

(ХЗЗР) з метою подальшого їх безпечного використання в сільському господарстві є наукова розробка низки гігієнічних нормативів та регламентів [4]. Центральне місце в комплексному гігієнічному нормуванні ХЗЗР займає обґрунтування допустимої добової дози (ДДД) для людини [3]. ДДД – це кількість хімічної речовини, що може надходити в організм людини щоденно протягом життя без відчутного ризику для її здоров'я [5]. При встановленні ДДД в якості відправної точки використовують NOAEL (No Observed Adverse Effect Level – рівень дії, при якому не спостерігається шкідливий ефект) у найбільш чутливих видів експериментальних тварин під час проведення серій досліджень *in vivo* та *in vitro* [7, 18]. Для того, щоб перетворити NOAEL, який являє собою «безпечну» (максимально недіючу) дозу для експериментальних тварин, у ДДД для людини необхідно використати коефіцієнт безпеки (запасу), що враховує міжвидову та внутрішньовидову різноманітності [7, 18].

Одним з різновидів пестицидів є інсектициди, призначення яких полягає у знищенні, відлякуванні чи зменшенні кількості шкідливих комах. Ці речовини діють у різних напрямках [8]. Більшість сучасних інсектицидів є нейроактивними речовинами, здатними вражати нервову

систему комах внаслідок перешкоджання нормальному функціонуванню нейронів, що, як правило, призводить до їх загибелі [19].

Одним з представників нових сучасних інсектицидів є піметрозин – діюча речовина препарату Пленум 50 WG, ВГ. Піметрозин – це селективний інсектицид системної дії з контактною та кишковою активністю, що належить до хімічного класу піридинових азометинів. За механізмом дії піметрозин є нейроінгібітором харчової активності сисних комах; пригнічення харчування досягається шляхом унеможливлення введення комахами своїх стилетів у судинну систему рослини [6, 19]. В Україні препарати на основі піметроzinу раніше не були зареєстровані, а тому його гігієнічна регламентація здійснюється вперше.

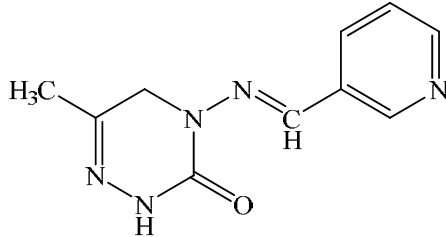
Враховуючи вищевказане, метою нашої роботи була оцінка небезпечності піметроzinу за токсикологічними критеріями та обґрунтування його ДДД для людини на підставі експертно-аналітичного дослідження первинних та вторинних джерел інформації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Піметрозин являє собою білий дрібнодисперсний порошок без запаху. Основні фізико-хімічні властивості сполуки наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Фізико-хімічні властивості піметроzinу [11, 15, 16]

Ознака	Піметрозин
Назва за ІЮПАК	(Е)-6-метил-4-[(піридин-3-ілметил)-аміно]-4,5-дигідро-2Н-[1,2,4]тріазин-3-он
Емпірична формула	C ₁₀ H ₁₁ N ₅ O
Хімічна формула	
Молекулярна маса, а.о.м.	217,2
Точка плавлення, °С	217
Тиск насиченої пари (25 °С), Па	< 4×10 ⁻⁶
Константа Генрі (25 °С), Па·м ³ /моль	< 3×10 ⁻⁶
Коефіцієнт розподілу K _{ow} (25 °С), logP	-0,18
Розчинність у воді (рН 6,5; 25 °С), г/л	0,29

Токсикологічна оцінка піметрозину була здійснена на підставі аналізу матеріалів досьє фірми-виробника, даних літературних джерел та Інтернет-сайтів про результати гострих, субхронічних та хронічних токсикологічних дослідів на різних видах тварин з різними шляхами надходження речовини до організму, а також експериментів з вивчення віддалених наслідків дії.

Класифікацію піметрозину за ступенем небезпечності проведено відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98 [1]; обґрунтування ДДД для людини здійснено згідно з [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз доступних джерел інформації засвідчив, що всі експериментальні дослідження з вивчення токсичних властивостей піметрозину проведені з дотриманням міжнародних вимог та принципів GLP.

Встановлено, що піметрозин за середньо-смертельною дозою (ЛД₅₀) при одноразовому введенні у шлунок та нанесенні на шкіру (табл. 2) є мало небезпечним пестицидом (IV клас), за параметрами гострої інгаляційної токсичності – небезпечним (II клас), не подразнює шкіру (IV клас), слабо подразнює слизові оболонки (III клас) та володіє слабкими сенсibiliзуючими властивостями в максимізаційному тесті Магнуссона і Клігмана (III клас небезпечності). Таким чином, піметрозин за параметрами гострої токсичності належить до II класу небезпечності; лімітуючий критерій – гостра інгаляційна токсичність.

У таблиці 3 відображені дані відкритих джерел інформації про недіючі дози, отримані в дослідах різної тривалості (підгострих, субхронічних, хронічних) та при вивченні віддалених ефектів дії піметрозину.

Таблиця 2

Параметри гострої токсичності піметрозину [11, 13, 15]

Показник	Вид (стать) тварин	Значення показника
ЛД ₅₀ , per os, мг/кг	Щури (самці та самки)	> 5000
ЛД ₅₀ на шкіру, мг/кг	Щури (самці та самки)	> 2000
ЛК ₅₀ , мг/м ³	Щури (самці та самки)	> 1800
Подразнююча дія на шкіру	Кролі	Не подразнює
Подразнююча дія на слизові оболонки очей	Кролі	Слабка
Сенсibiliзуюча дія	Морські свинки	Слабка

Підгострі експерименти були проведені на двох видах тварин – щурах лінії Tif:RAIf (SPF) та собаках породи Бігль при пероральному та перкутанному (тільки щури) надходженні.

У досліді на щурах, які отримували піметрозин з кормом у концентрації 10000 ppm, спостерігали оборотні почервоніння вух та пілоерекцію; зміни біохімічних, гематологічних та уринологічних показників, що вказували на анемію та токсичне ураження печінки; некроз гепатоцитів та централобулярну гіпертрофію, венозне повнокрів'я селезінки, жирову дегенерацію кори наднирників і атрофію тимуса. Сперматогенез та кількість сперматозоїдів у придатках сім'яників були знижені [13]. NOAEL

встановлено на рівні 2000 ppm (203 мг/кг)¹, оскільки при надходженні піметрозину в цій дозі спостерігали незначні зниження маси тіла, споживання корму та об'єму сечі, NOEL (No Observed Effect Level) на нашу думку – 500 ppm (55 мг/кг).

В іншому досліді при пероральному введенні щурам піметрозину в дозах 100 мг/кг та 600 мг/кг відмічали централобулярну гіпертрофію гепатоцитів, атрофію тимуса в самців та гіперплазію білої пульпи селезінки у тварин обох статей. При 600 мг/кг спостерігали зниження

¹ Тут і надалі в дужках зазначено результат перерахунку концентрації піметрозину в кормі (в ppm) у відповідну дозу речовин в мг на 1 кг маси тіла тварини (мг/кг).

приросту маси тіла, пов'язане зі зниженням споживання корму, та підвищення споживання води. Гематологічні (анемія зі схильністю до макроцитозу та гіперхромазії, що пов'язані зі збільшенням кількості ретикулоцитів; незначне підвищення кількості лейкоцитів) та біохімічні

(підвищення в плазмі рівнів білірубину, альбуміну та холестерину; зниження рівнів хлоридів) зміни відмічали в групах високих доз у тварин обох статей [13]. NOAEL був обґрунтований на рівні 10 мг/кг маси тіла.

Таблиця 3

Параметри хронічної токсичності та віддалені ефекти дії піметрозину [11, 13, 14, 17]

Характер дії	Тривалість дослідження, шлях введення	Вид тварин	NOAEL
Токсичність у підгострому експерименті	28 днів, з кормом	Щури	2000 ppm (203 мг/кг)
	28 днів, перорально	Щури	10 мг/кг
	28 днів, дермально	Щури	1000 мг/кг
	28 днів, з кормом	Собаки	100 ppm (2,8 мг/кг)
Токсичність у субхронічному експерименті	90 днів, з кормом	Щури	500 ppm (33 мг/кг – самці, 34 мг/кг – самки)
	90 днів, з кормом	Миші	NOAEL < 1000 ppm
	90 днів, з кормом	Собаки	100 ppm (3,1 мг/кг)
Токсичність у хронічному експерименті	2 роки, з кормом	Щури	[13]: 100 ppm (3,7 мг/кг – самці, 4,5 мг/кг – самки); [11]: самці 10 ppm (0,377 мг/кг), самки 100 ppm (4,48 мг/кг)
	1 рік, з кормом	Собаки	[13]: 20 ppm (0,57 мг/кг – для самців та самок) [11]: 200 ppm (5,33 мг/кг – для самців та самок)
	78 тижнів, з кормом	Миші	100 ppm (12 мг/кг - самці, 11 мг/кг – самки)
Канцерогенна дія	2 роки, з кормом	Щури	1000 ppm (39 мг/кг – самці, 47 мг/кг – самки)
	78 тижнів, з кормом	Миші	100 ppm (12 мг/кг – самці; 11 мг/кг – самки)
Тератогенна та ембріотоксична дія	3 6 по 15 день гестації, у шлунок	Щури	Материнська токсичність – [13]: 100 мг/кг, [11]: 30 мг/кг Ембріотоксичність – 100 мг/кг
	3 7 по 19 день гестації, у шлунок	Кролі	Материнська токсичність – 10 мг/кг Ембріотоксичність – 10 мг/кг
Репродуктивна токсичність	Тест двох поколінь, з кормом	Щури	Репродуктивна токсичність: 2000 ppm (137 мг/кг – самці, 152 мг/кг – самки) Батьківська токсичність: [13]: 200 ppm (14 мг/кг – самці, 16 мг/кг – самки) [11, 17]: 20 ppm (1,4 мг/кг – самці, 1,6 мг/кг – самки) Токсичність для плоду: 200 ppm
Нейротоксичність	Одноразово, у шлунок	Щури	NOEL < 125 мг/кг
	13 тижнів, з кормом	Щури	1000 ppm (68 мг/кг – самці) – по системній токсичності та нейротоксичності
	Інформація відсутня	Щури	8,1 мг/кг (материнська токсичність); < 8,1 мг/кг (нейротоксичність для плоду)

Примітка. Концентрація піметрозину в кормі наведена в ppm, в дужках – доза в перерахунку на 1 кг маси тіла тварин в мг/кг.

У дослідженнях перкутанної дії піметрозину на щурах (експозиція тривалістю 6 годин 5 разів на тиждень 4 тижні) NOAEL встановлений на рівні найвищої випробуваної дози – 1000 мг/кг,

оскільки були відсутні ознаки системної чи дермальної токсичності [13, 14].

У підгострому досліді на собаках NOAEL обґрунтовано на рівні 100 ppm (2,8 мг/кг),

оскільки при 500 ppm спостерігали зниження маси тимусу в самок, а при 2500 ppm – атрофію тимусу, втрату маси тіла, зниження споживання корму, підвищення активності лужної фосфатази та кількості лейкоцитів [13].

Субхронічні та хронічні експерименти були проведені на щурах, мишах і собаках при щоденному надходженні піметрозину в організм з кормом.

У щурів лінії Tif:RAIf (SPF), які впродовж 90 днів отримували речовину в концентрації 5000 ppm, спостерігали зниження маси тіла, споживання корму та води, оборотне збільшення кількості лейкоцитів; збільшення рівнів білірубину та холестерину в плазмі, підвищення активності лужної фосфатази у тварин обох статей; зниження рівнів глюкози та калію, незначне підвищення альбуміно-глобулінового коефіцієнту в самців. Зміни більшості біохімічних параметрів були оборотними. Зафіксовано наявність білірубину в сечі в самок і незначне зниження об'єму сечі в самців. Спостерігали збільшення відносної маси печінки, зниження маси тимуса і збільшення відносної маси селезінки в самців і самок; гіпертрофію гепатоцитів та незначну вогнищеву кальцифікацію нирок у самців, атрофію тимуса у тварин обох статей. NOAEL встановлений на рівні 500 ppm (33 мг/кг для самців та 34 мг/кг – для самок) [13, 14].

У мишей самців лінії Tif:MAGf (SPF), які три місяці отримували піметрозин у концентраціях 7000 та 3000 ppm, відмічали зниження приросту маси тіла. Слід відзначити, що споживання корму в самців знижувалось лише при 7000 ppm, а при 3000 та 1000 ppm – підвищувалось. Отже, дефіцит маси тіла залежав не тільки від зниження споживання корму. В усіх групах тварин відмічали дозозалежне підвищення відносної та абсолютної маси печінки, центрлобулярну гіпертрофію гепатоцитів, зростання випадків вогнищевих некрозів гепатоцитів та лімфоцитарної інфільтрації в печінці, ознаки екстрамедулярного гемопоезу в селезінці різної тяжкості. Отже, в цьому дослідженні NOAEL не був обґрунтований. Більш того, при найменшій дозі – 1000 ppm (143 мг/кг для самців і 252 мг/кг для самок) спостерігали підвищення випадків гепатоцелюлярного некрозу в самок [13, 14].

У субхронічному експерименті на собаках породи Бігль NOAEL був встановлений на рівні 100 ppm (3,1 мг/кг для самців та 2,8 мг/кг для самок). У групах тварин з високими рівнями впливу (500 та 2500 ppm) спостерігали зниження маси тіла та споживання корму; зниження кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну та гема-

токриту. Тяжка анемія в самок була пов'язана з мікроцитозом, гіперхромазією еритроцитів та підвищенням кількості ретикулоцитів. Рівень протеїнів плазми підвищувався з 8 тижня у самок при 500 та 2500 ppm внаслідок підвищення фракції глобулінів. Відмічали білірубінурію, яка корелювала з підвищенням рівня білірубину в плазмі. Спостерігали збільшення маси печінки при 500 ppm та 2500 ppm та маси селезінки при 2500 ppm, зниження маси яєчок у самців та маси серця, тимуса і щитоподібної залози у тварин обох статей. У групах з високими дозами також спостерігали гепатоцелюлярний некроз, фіброз та запальні зміни печінки; екстрамедулярний гемопоез, гемосидероз та холестаза; запальні та дегенеративні зміни скелетних м'язів, стінок шлунково-кишкового тракту, тестикулярну тубулярну атрофію та зниження сперматогенезу [13, 14].

У собак породи Бігль, які отримували піметрозин з кормом впродовж 1 року в концентрації 1000 ppm, спостерігали оборотне зниження споживання корму та маси тіла. В жодній групі не були відмічені офтальмологічні зміни. При 200 ppm та 1000 ppm спостерігали зниження параметрів червоної крові в самців, підвищення рівнів холестерину та фосфоліпідів плазми в самок, збільшення маси печінки у тварин обох статей, зниження маси яєчок у самців. При 1000 ppm відмічали міопатію, зростання випадків запальної клітинної інфільтрації в печінці в самців, пов'язане з фокальним фіброзом; у деяких тварин спостерігали гемосидероз печінки та селезінки, у самців – односторонню атрофію сім'явиносної протоки яєчка, двосторонню появу гігантських клітин у сперматогенному епітелії, а також атрофію тканини простати [13]. NOAEL був встановлений фахівцями EPA (US) на рівні 200 ppm (5,33 мг/кг – для самців та самок) [14], в ЕС – 20 ppm (0,57 мг/кг – для самців та самок) [13], що, на нашу думку, є більш виправданим.

У щурів лінії Tif:RAIf (SPF), які впродовж 2 років отримували піметрозин з кормом у концентрації 3000 ppm, спостерігали зниження приросту маси тіла в самців та самок. Поряд з цим реєстрували зниження споживання корму в самок при 1000 ppm та у тварин обох статей при 3000 ppm. Жодних офтальмологічних змін у тварин не спостерігали. Відмічали зниження рівнів натрію у тварин обох статей в усіх групах, але без чіткої залежності від дози. Спостерігали збільшення маси печінки, нирок та селезінки у тварин обох статей при 3000 ppm та в самців при 1000 ppm; збільшення відносної маси яєчок у самців при 1000 ppm; зростання випадків

гепатоцелюлярної гіпертрофії у тварин обох статей при 1000 та 3000 ppm, частоти фокальних клітинних змін у печінці у тварин обох статей при 3000 ppm та в самок при 1000 ppm, гепатоцелюлярних аденом та біліарних кист у самок при 3000 ppm. У тварин при 1000 та 3000 ppm спостерігали гіперплазію фолікулярного епітелію щитоподібної залози. Статистично значущим було зростання розширення матки в самок при 3000 ppm. NOAEL був встановлений на рівні 100 ppm (3,7 мг/кг – самці та 4,5 мг/кг – самки) [13]. Спеціалістами EPA (US) найменший NOAEL був обґрунтований на рівні 10 ppm (0,377 мг/кг) для самців; для самок найменший NOAEL становив 100 ppm (4,48 мг/кг) [11, 14]. Згодом (у 2010 р.) фахівці EPA (US) переглянули значення NOAEL для самців та визначили його на рівні 100 ppm (3,7 мг/кг) [13]. На нашу думку, концентрація 10 ppm, що відповідає дозі 0,377 мг/кг для самців та 0,45 мг/кг для самок, має бути визнана як NOEL.

У мишей лінії Tif:MAGf (SPF), самців та самок, які щоденно впродовж 78 тижнів отримували піметрозин з кормом у концентрації 5000 ppm, відмічали зниження маси тіла. У тварин обох статей при 2000 та 5000 ppm спостерігали зміни з боку відносної маси печінки, нирок та селезінки; збільшення кількості випадків та тяжкості гіпертрофії гепатоцитів, що корелювало зі зростанням випадків доброякісних та злоякісних пухлин печінки в самців та самок при 5000 ppm та злоякісних пухлин – у самців при 2000 ppm. Також відмічали хронічне запалення шлункових залоз та гіперплазію слизової оболонки шлунка в самців при 5000 ppm, гемосидероз селезінки в самців при 5000 ppm та самок при 2000 та 5000 ppm, екстрамедулярний гематопоез у селезінці в самців та самок при 2000 та 5000 ppm, збільшення кількості паренхіматозних клітин у кістковому мозку в самців при 2000 та 5000 ppm та в самок при 5000 ppm. При дії піметрозину в дозах 2000 та 5000 ppm частота виникнення доброякісних та злоякісних пухлин у легенях у самців не відрізнялась від такої в контрольній групі, а в самок – була статистично вищою. NOAEL був встановлений на рівні 100 ppm (12 мг/кг та 11 мг/кг для самців та самок відповідно) [13, 14].

Піметрозин не проявив генотоксичного потенціалу в достатньому наборі тестів *in vitro* (тест Еймса на генні мутації на штаммах *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535 і TA 1537 та *Escherichia coli* WP2uvrA; тест на генні мутації в клітинах V79 китайського хом'яка; тест на позаплановий синтез ДНК у гепа-

тоцитах шурів; тест на хромосомні аберації в оваріоцитах китайського хом'яка CCL 61) та *in vivo* (мікронуклеарний тест на мишах TifIbm:MAG (самці та самки) та тест на позаплановий синтез ДНК на мишах B6C3F1 (самці)) [11, 13, 14]. Отже, за мутагенною активністю піметрозин відносимо до IV класу небезпечності.

Канцерогенна активність була вивчена на мишах та щурах у тих самих хронічних експериментах, в яких досліджували системну токсичність. NOAEL за канцерогенним ефектом у щурів встановлений на рівні 1000 ppm (39 мг/кг – самці, 47 мг/кг – самки), оскільки при 3000 ppm спостерігали статистично значуще зростання (7 проти 0 у контролі) гепатоцелюлярних аденом у самок [13]. Але при 1000 ppm у самок виявили 2 аденоми печінки [13]. Тому, на нашу думку, в цьому експерименті NOEL за канцерогенністю співпадає з NOAEL за системною токсичністю та становить 100 ppm.

У досліджах на мишах NOEL за канцерогенністю встановлений на рівні 100 ppm (12 мг/кг – самці та 11 мг/кг – самки), оскільки при 2000 ppm спостерігали збільшення частоти гепатоцелюлярних карцином у самців та аденом і карцином легень у самок [13, 14]. Тобто NOEL за канцерогенністю співпадає з NOAEL за системною токсичністю.

З метою уточнення наявності в піметрозині онкогенного потенціалу та вивчення його механізмів були проведені додаткові дослідження на щурах та мишах. Так, в експерименті на самцях щурів лінії F344, які попередньо отримували одноразову внутрішньоочеревинну ін'єкцію N-нітрозодіетиламіну в дозі 100 мг/кг та впродовж 2 тижнів з водою – 0,1 % дигідрокси-ди-N-пропілнітрозаміну, піметрозин при надходженні з кормом впродовж наступних 18 тижнів не проявив канцерогенної та промоторної дії на печінку в жодній досліджуваній концентрації включно з найвищою – 1000 ppm [13]. Поряд з цим був виявлений промоторний потенціал піметрозину для щитоподібної залози, що проявлялось підвищенням частоти гіперплазії фолікулярного епітелію при 1000 ppm та фолікулярно-клітинних аденом при 100 та 1000 ppm [13].

У підгострому експерименті на самцях щурів лінії Tif:RAIf (SPF) піметрозин при надходженні з кормом у концентрації 3000 ppm призводив до збільшення відносної маси печінки, двох- та трикратного підвищення активності мікросомальних 7-етоксирезорифін- та 7-пентоксирезорифін-О-деалкілаз (ЕРОД та ПРОД), уридиндіфосфат-глюкуронозилтрансферази (УДФ-ГТ) та цитозольної глутатіон-S-трансферази (ГСТ); при

1000 ppm – приблизно дворазового підвищення УДФ-ГТ. Зміни активності ферментів печінки були оборотними та супроводжувались помірною оборотною проліферацією гладкої ендоплазматичної сітки. Піметрозин не стимулював проліферацію гепатоцитів. У концентраціях 1000 та 3000 ppm призводив до підвищення рівнів тиреотропного гормону гіпофізу та трийодтироніну (T_3) відповідно. Таким чином, піметрозин був визнаний помірним індуктором печінкових ферментів другої фази метаболізму ксенобіотиків [13].

У підгострому експерименті на самцях мишей лінії Tif: MAGf (SPF) піметрозин при надходженні з кормом у концентраціях 5000 і 2000 ppm призводив до збільшення відносної маси печінки, статистично вірогідного підвищення рівня мікосомального цитохрому P 450, індукції ізоферментів родини CYP3A, активності мікосомальних ЕРОД та УДФ-ГТ, цитозольної ГСТ (тільки при 5000 ppm). Зазначені зміни були частково оборотними та при 5000 ppm супроводжувались проліферацією гладкої ендоплазматичної сітки [13]. Крім того, при імуногістохімічних дослідженнях печінки самців мишей, які зазнали впливу піметроzinу в концентраціях 2000 та 5000 ppm впродовж 14 або 42 днів, виявили реакцію проліферації, що проявлялось значним підвищенням фракції ДНК-синтезу гепатоцитів у S-фазі. Такий ефект був оборотним та відсутнім при 500 ppm і нижче [13]. Тобто піметрозин у концентрації 2000 ppm та вище індуктує метаболізм ксенобіотиків у печінці та викликає тривалу, але оборотну стимуляцію гепатоцитів у мишей.

Враховуючи 1) здатність піметроzinу викликати пухлини у щурів (лише в самок і тільки аденоми печінки) та мишей (у тварин обох статей гепатоцелюлярні аденоми і карциноми та аденоми і карциноми легень), у щурів – тільки в дозах на рівні максимально переносної (МПД) за критерієм зниження маси тіла і споживання корму, у мишей – на рівні МПД і нижче; 2) відсутність у піметроzinу генотоксичного потенціалу в достатньому наборі тестів (4 *in vitro* та 2 *in vivo*); 3) епігеномний механізм канцерогенезу в печінці, вважаємо можливим віднести піметрозин до II класу небезпечності згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98. Спеціалісти EPA (US) в 1999 р. класифікували піметрозин як вірогідний канцероген для людини [14]. У 2010 р. був визначений канцерогенний ризик піметроzinу для населення США на рівні $1,8 \times 10^{-6}$ [17].

Репродуктивну токсичність вивчали на щурах лінії Tif:RAIf (SPF) в тесті двох поколінь. NOAEL за загальнотоксичною дією на бать-

ківські покоління та потомство встановлено на рівні 200 ppm [13], оскільки при 2000 ppm спостерігали зниження маси тіла та гістопатологічні зміни печінки, селезінки та тимуса у тварин обох батьківських поколінь; зниження маси тіла та затримку відкривання очей у щурят [13, 14]. На нашу думку, концентрація 200 ppm є LOAEL за збільшенням маси печінки та частоти гепатоцелюлярної гіпертрофії; NOAEL за загальнотоксичною дією на батьківські покоління та нащадків має бути на рівні 20 ppm, що відносно батьківських поколінь співпало з думкою експертів EPA (US) [11, 17]. NOAEL за впливом на репродуктивні параметри був встановлений на рівні 2000 ppm [11, 13, 14, 17]. На нашу думку, NOEL за репродуктивною токсичністю – 200 ppm, базуючись на зміні маси яєчок та яєчників при 2000 ppm. За репродуктивною токсичністю піметрозин можна віднести до III класу небезпечності згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98.

При дослідженні тератогенної та ембріотоксичної дії на щурах лінії Tif:RAIf (SPF) NOAEL за материнською токсичністю був встановлений на рівні 30 мг/кг, базуючись на зниженні маси тіла, приросту маси тіла та споживання корму при 100 і 300 мг/кг; NOAEL за ембріотоксичністю був встановлений на рівні 100 мг/кг, оскільки спостерігали зростання випадків скелетних аномалій (у тому числі й вад розвитку) при 300 мг/кг [13, 14]. На нашу думку, NOEL за ембріо- та фетотоксичною дією становить 30 мг/кг на основі статистично достовірного збільшення деяких аномалій і варіацій розвитку в групі 100 мг/кг.

При дослідженні тератогенної та ембріотоксичної дії на кролях лінії Chbb:HM NOAEL за материнською токсичністю був встановлений на рівні 10 мг/кг, оскільки при 75 і 125 мг/кг спостерігали втрату початкової маси тіла, зниження приросту маси тіла та споживання корму. NOAEL за ембріо- та фетотоксичністю був встановлений на рівні 10 мг/кг, базуючись на збільшенні частоти неправильного розташування передніх кінцівок, появи 13-ї пари ребер та зменшеної лобкової кістки при 75 і 125 мг/кг [11, 13, 14]. За ембріо- та фетотоксичністю піметрозин можна віднести до III класу небезпечності.

При вивченні нейротоксичності піметроzinу в гострому експерименті на щурах лінії CrI:CD(SD)BR NOAEL менший за мінімальну досліджувану дозу 125 мг/кг на основі залежного від дози зниження локомоторної активності при відсутності гістопатологічних змін у структурі нервової та м'язової тканин [13, 14]. У субхронічному експерименті (тривалістю 13 тиж-

нів) на щурах лінії Crl:CD(SD)BR VAF/plus NOAEL за системною токсичністю та нейротоксичністю був встановлений на рівні 1000 ppm (68 мг/кг для самців, 81 мг/кг для самок), оскільки при 3000 ppm спостерігали зниження маси тіла, зміни поведінки та деякі оборотні клінічні ознаки нейротоксичності за відсутності морфологічних змін [13, 14, 17].

При дослідженні нейротоксичності піметрозину для плоду встановлено, що ефекти у щурят проявлялись за нижчих доз, ніж у батьківського покоління [17]. У групі тварин, які отримували найвищу дозу – 173,1 мг/кг, спостерігали клінічні ознаки інтоксикації (виснаження, пригнічення поведінки) та повну втрату приплоду, в зв'язку з чим усі самки цієї групи були достроково виведені з експерименту, а плоди не досліджувались. NOAEL для материнського організму був встановлений на рівні 8,1 мг/кг, LOAEL – 38,7 мг/кг. У щурят при низькій та середній дозах спостерігали зміни морфометричних показників головного мозку; NOAEL за токсичністю на плід не був встановлений, LOAEL – 8,1 мг/кг [17].

Метаболізм піметрозину вивчали в двох токсикокінетичних дослідженнях на щурах лінії Tif:RAIf та Sprague-Dawley з речовиною, яка мала радіоактивну мітку по [6-¹⁴C]триазиновому або [5-¹⁴C]піридиновому кільцю. Мічену речовину вводили одноразово перорально в дозах 0,5 мг/кг (низька доза) та 100 мг/кг (висока доза) декільком групам інтактних самців та самок щурів, включаючи тварин з канюлями в жовчних шляхах, а також одноразово в малій дозі після 14 введень неміченої речовини (багаторазове введення) [13].

Встановлено швидко та повну абсорбцію (> 80 %) радіоактивної речовини зі шлунково-кишкового тракту в кров'яне русло. Незалежно від мітки, максимальні концентрації в крові спостерігали через 15 хвилин та 4 години після введення низької та високої доз відповідно. Висока концентрація обох міток була визначена в печінці та нирках. Мічена речовина швидко виводилась із сечею (50-75 % через 24 години). Біліарна екскреція становила 12-30 % у загальній циркуляції [13]. Кінетика, екскреція вихідного матеріалу, розподіл у тканинах радіоактивності та метаболічний профіль були схожими для обох радіоактивних міток при обох дозах. З метою порівняння були проведені дослідження на мишах, в яких не виявили значних відмінностей метаболічного профілю порівняно зі щурами [13].

Дермальна абсорбція радіоактивно міченого піметрозину в самців щурів через 24 години після нанесення речовини в дозах 0,08; 0,5 та 5,0 мг була мінімальною – 0,05%; 0,01% та <0,05% відповідно [14].

Таким чином, основним органом-мішенню дії піметрозину для всіх видів тварин була печінка, що проявлялось збільшенням її маси, гепатоцелюлярною гіпертрофією, некрозом, гіперплазією та розвитком гепатоцелюлярних аденом та карцином (у щурів та мишей). Вивчення ферментативної активності печінки у мишей та щурів показало, що піметрозин викликав оборотну стимуляцію активності деяких Р 450 ферментів та підвищення гепатоцелюлярної проліферації. Також у тварин усіх видів спостерігали зниження маси тимусу та його атрофію, вплив на селезінку та сім'яники. Зниження приросту маси тіла часто було пов'язане зі зниженням споживання корму [13].

Спеціалісти Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR – Спільна нарада ФАО/ВООЗ щодо залишків пестицидів) встановили ADI (ДДД) для піметрозину на рівні 0,03 мг/кг, виходячи з величини NOAEL 3,1 мг/кг в комбінованому (90 днів та 1 рік) експерименті на собаках, що співпадала з величиною NOAEL 3,7 мг/кг у 2-річному досліді на щурах, та враховуючи коефіцієнт запасу 100 [13].

Спеціалістами EPA (US) у 1999 р. була встановлена chronic RfD на рівні 0,0038 мг/кг, базуючись на значенні найменшого NOAEL 0,377 мг/кг у хронічному експерименті на щурах та враховуючи коефіцієнт запасу 100 [11, 14]. У 2010 р. експерти EPA (US) переглянули значення NOAEL для щурів у 2-річному досліді та визначили його на рівні 3,7 мг/кг [17]. Крім того, в цей час були отримані результати з вивчення нейротоксичності піметрозину для плоду, згідно з якими морфометричні зміни мозку щурят були визнані найзагрозливішим ефектом, за яким NOAEL не був встановлений, а LOAEL визначено на рівні 8,1 мг/кг. На основі цих даних фахівцями EPA (US) встановлена chronic RfD піметрозину на рівні 0,008 мг/кг, виходячи з LOAEL 8,1 мг/кг та коефіцієнту запасу 1000 [17].

На нашу думку, при обґрунтуванні ДДД піметрозину треба виходити з найменшого NOEL, який нами обґрунтовано на рівні 0,37 мг/кг у хронічному 2-річному дослідженні на щурах. Оскільки віддалені ефекти дії не є лімітуючими при токсиколого-гігієнічній оцінці піметрозину, при обґрунтуванні ДДД для людини можна використати коефіцієнт запасу – 100. Отже, ДДД піметрозину для людини становить 0,003 мг/кг. При цьому коефіцієнт запасу відносно LOAEL за

нейротоксичністю для плоду становить 2700. При ДДД 0,003 мг/кг допустиме добове надходження (ДДН) піметрозину до організму людини вагою 60 кг з усіх середовищ становитиме 0,18 мг. Цю величину враховували при обґрунтуванні гігієнічних нормативів піметрозину в харчових продуктах, воді джерел господарсько-питного водопостачання та атмосферному повітрі.

ВИСНОВКИ

1. Інсектицид піметрозин при пероральному надходженні в організм щурів є малотоксичним; має слабку шкірно-резорбтивну токсичність, не

подразнює шкіру та слабо подразнює слизові оболонки очей, проявляє слабку алергенну дію. Інтегральний клас небезпечності – 2; лімітуючий показник – гостра інгаляційна токсичність. Віддалені ефекти дії при токсикологічній оцінці та обґрунтуванні ДДД не є лімітуючими.

2. Найменший NOEL піметрозину встановлений за системною токсичністю в хронічному експерименті на щурах – 10 ppm (0,377 мг/кг), що дозволило обґрунтувати величину ДДД піметрозину для людини на рівні 0,003 мг/кг з урахуванням коефіцієнту запасу 100.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98. – Київ.: МОЗ України, 1998. – 20 с.

2. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов: МУ № 4263-87. – Київ, 1988. – 210 с.

3. Проданчук Н.Г. Современные проблемы комплексного токсиколого-гигиенического регламентирования пестицидов / Н.Г. Проданчук, Е.И. Спыну // Соврем. проблемы токсикологии. – 2000. – № 1. – С. 3-5.

4. Чмиль В.Д. К проблеме соответствия отечественных нормативов, регулирующих проведение государственных испытаний средств защиты растений, их регистрацию и использование в сельском хозяйстве, требованиям Европейского Союза / В.Д. Чмиль // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2014. – № 1/2 (64/65). – С. 10-26.

5. Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals: Current as of 31 December 2014 [Електронний ресурс]: The department of health. – Режим доступу: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/ocs-adi-list.htm>. – Назва з екрану.

6. Electrical penetration graph evidence that pymetrozine toxicity to the rice brown planthopper by inhibition of phloem feeding / Y. He, L. Chen, J. Chen, J. Zhang [et al.] // Pest. Manag Science. – 2011. – Vol 67. – P. 483-491.

7. Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues (revised) [Електронний ресурс]. Programme of Food Safety and Food Aid, World Health Organization, Geneva (1997). – Режим доступу: http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/en/pesticide_en.pdf. – Назва з екрану.

8. Insecticides [Електронний ресурс]: NPIC: National Pesticide Information Center. – Режим доступу: <http://npic.orst.edu/ingred/ptype/insecticide.html>. – Назва з екрану.

9. International Code of Conduct on the Distribution and Use of Pesticides [Електронний ресурс]: Food and

Agriculture Organization of the United Nations Rome, 2003. – Режим доступу: <http://www.fao.org/docrep/005/y4544e/y4544e00.htm>. – Назва з екрану.

10. Occupational exposure to permethrin during its use as a public hygiene insecticide / D.M. Llewellyn, A. Brazier, R. Brown, J. Cocker [et al.] // Ann. Occup Hyg. – 1996. – Vol. 40, N 5. – P. 499-509.

11. Pesticide Fact Sheet: pymetrozine [Електронний ресурс]. Washington (DC): United States Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs; 2000. – Режим доступу: http://www.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-101103_01-Aug-00.pdf. – Назва з екрану.

12. Pesticide Exposure and Health Related Issues in Male and Female Reproductive System / Sifakis S., Mparmpas M., Soldin O.P. and Tsatsakis A. // [Електронний ресурс]: Pesticides – Formulations, Effects, Fate, Prof. Margarita Stoytcheva (Ed.). – Режим доступу: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/13024.pdf>. – Назва з екрану.

13. PYMETROZINE, Chemicals Regulation Directorate, York, England, United Kingdom, Federal Food Safety and Veterinary Office, Zurich, Switzerland// JMPR. – 2014. – P. 407-450.

14. Pymetrozine; Pesticide Tolerance [Електронний ресурс]. Environmental Protection Agency; 1999. – Режим доступу: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1999-09-29/pdf/99-25311.pdf>. – Назва з екрану.

15. Pymetrozine [Електронний ресурс]: PubChem / OPEN CHEMISTRY DATABASE. – Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9576037#section=Top>. – Назва з екрану.

16. Pymetrozine [Електронний ресурс]: PPDB: Pesticide Properties Data Base – Режим доступу: <http://rnpdb.ru/ppdb/pymetrozine.html>. – Назва з екрану.

17. Pymetrozine [Електронний ресурс]. United States Environmental Protection Agency. Washington, D.C. 20460. Memorandum, 4/2/2010. – Режим доступу: http://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/hhbp/R181956.pdf. – Назва з екрану.

18. Renwick A.G. Pesticide residue analysis and its relationship to hazard characterization (ADI/ARfD) and intake estimations (NEDI/NESTI) / A.G. Renwick // *Pest. Manag. Science.* – 2002. – Vol. 58. – P. 1073-1082.

19. The insecticide pymetrozine selectively affects chordotonal mechanoreceptors / J. Ausborn, H. Wolf, W. Mader, H. Kayser // *J. Experim. Biology.* – 2005. – Vol. 208. – P. 4451-4456.

REFERENCES

1. [Hygienic classification of pesticides according to the degree of danger: DSanPiN 8.8.1.002-98]. – Kiiiv.: MOZ Ukraïni, 1998;20.

2. [Guidelines for the hygienic assessment of new pesticides]: MU N 4263-87. K., 1988;210.

3. Prodanchuk NG, Spynu EI. [Modern problems of complex toxicological-hygienic regulation of pesticides]. *Sovremennye problemy toksikologii.* 2000;1:3-5. Russian.

4. Chmil' VD. [On the problem of compliance national standards that governing the conduct of state testing of plant protection products, their registration and use in agriculture with the European Union requirements]. *Suchasni problemi toksikologii, kharchovoï ta khimichnoï bezpeki.* 2014;1/2(64/65):10-26. Russian.

5. Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals. Current as of 31 December 2014. The department of health; 2014. Available from: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/ocs-adi-list.htm>

6. He Y, Chen L, Chen J, Zhang J, Chen Liezhong, Shenc J, et al. Electrical penetration graph evidence that pymetrozine toxicity to the rice brown planthopper by inhibition of phloem feeding. *Pest Manag Sci.* 2011;67:483–91.

7. Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues (revised) [Internet]. Programme of Food Safety and Food Aid, World Health Organization, Geneva; 1997. Available from: http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/en/pesticide_en.pdf

8. Insecticides [Internet]. NPIC: National Pesticide Information Center. Available from: <http://npic.orst.edu/ingred/ptype/insecticide.html>

9. International Code of Conduct on the Distribution and Use of Pesticides. Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome; 2003. Available from: <http://www.fao.org/docrep/005/y4544e/y4544e00.htm>

10. Llewellyn DM, Brazier A, Brown R, Cocker J, Evans ML, Hampton J, et al. Occupational exposure to

permethrin during its use as a public hygiene insecticide. *Ann. occup Hyg.* 1996;40(5):499-509.

11. Pesticide Fact Sheet: pymetrozine [Internet]. Washington (DC): United States Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs; 2000. Available from: http://www.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-101103_01-Aug-00.pdf

12. Sifakis S, Mparmpas M, Soldin OP, Tsatsakis A. Pesticide Exposure and Health Related Issues in Male and Female Reproductive System. *Pesticides Formulations, Effects, Fate, Prof. Margarita Stoytcheva (Ed.);* 2011. Available from: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/13024.pdf>

13. PYMETROZINE, Chemicals Regulation Directorate, York, England, United Kingdom, Federal Food Safety and Veterinary Office, Zurich, Switzerland. *JMPR,* 2014;407-50.

14. Pymetrozine; Pesticide Tolerance [Internet]. Environmental Protection Agency; 1999. Available from: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1999-09-29/pdf/99-25311.pdf>

15. Pymetrozine [Internet]. PubChem: OPEN CHEMISTRY DATABASE. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9576037#section=Top>

16. Pymetrozine [Internet]. PPDB: Pesticide Properties Data Base. Available from: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/562.htm>

17. Pymetrozine [Internet]. United States Environmental Protection Agency. Washington, DC 20460. Memorandum 4/2/2010. Available from: http://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/hhbp/R181956.pdf

18. Renwick AG. Pesticide residue analysis and its relationship to hazard characterization (ADI/ARfD) and intake estimations (NEDI/NESTI). *Pest Manag Sci.* 2002;58:1073-82.

19. Ausborn J, Wolf H, Mader W, Kayser H. The insecticide pymetrozine selectively affects chordotonal mechanoreceptors. *The Journal of Experimental Biology.* 2005;208:4451-6.

Стаття надійшла до редакції
25.03.2016



УДК 616.314:159.923:613.6:61-084

**О.Ю. Панчук,
І.В. Сергета**

ГІГІЄНІЧНІ ОСНОВИ ПРОФЕСІОГРАФІЧНОЇ ОЦІНКИ СТОМАТОЛОГІЧНИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇЇ ВИКОРИСТАННЯ У ПРАКТИЦІ СУЧАСНОЇ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ МЕДИЦИНИ

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
кафедра загальної гігієни та екології
(зав. – д. мед. н., проф. І.В. Сергета)
вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна
Vinnitsya National Medical University named after Pirogov
Department of General Hygiene and Ecology
Pirogov str., 56, Vinnitsya, 21018, Ukraine
e-mail: serheta@ukr.net*

Ключові слова: *стоматологічні спеціальності, психофізіологічні функції організму, професіографічна оцінка, гігієнічні основи*

Key words: *dental specialties, psychophysiological functions of organism, professiographic assessment, hygienic bases*

Реферат. Гигиенические основы профессиографической оценки стоматологических специальностей и перспективы ее использования в практике современной профилактической медицины. Панчук О.Ю., Сергета И.В. Профессиография трудовой деятельности является важнейшей составляющей современной системы профессиональной ориентации. В ходе исследований, целью которых была разработка гигиенических основ профессиографической оценки основных стоматологических специальностей и определение перспектив ее использования в практике современной профилактической медицины, установлено, что в структуре психофизиологических функций, отображающих особенности высшей нервной деятельности организма и необходимых для успешного овладения основными стоматологическими специальностями, ведущими профессионально значимыми функциями следует признать такие ее характеристики, как уравновешенность и подвижность нервных процессов, сила процессов возбуждения и торможения, скорость дифференцированной зрительно-моторной реакции и выносливость нервной системы, в структуре психофизиологических функций, отображающих особенности зрительной сенсорной системы организма – наиболее значимыми являются такие ее показатели, как острота зрения, критическая частота слияния световых миганий, дифференцированный линейный глазомер, быстрота зрительного восприятия и дифференцированная световая чувствительность, в структуре психофизиологических функций, отражающих особенности соматосенсорного анализатора – наиболее значимыми являются такие их характеристики, как общая координация движений, сочетанная координация движений рук, координация движений рук под контролем зрения, ловкость и координированность движений пальцев.

Abstract. Hygienic bases of professiographic assessment of dental specialties and prospects of its use in the practice of modern preventive medicine. Panchuk O.Y., Serheta I.V. Professiography of work activity is an important part of a modern system of professional orientation. In the course of research aimed at developing hygienic bases of professiographic assessment of the major dental specialties and determining prospects for its use in the practice of modern preventive medicine it was found, that in the structure of psychophysiological functions, reflecting peculiarities of higher nervous activity of the organism and necessary for successful mastery of dental specialties, professionally-important functions should be considered such things as balance and mobility of nervous processes, strength of excitation and inhibition processes, speed of differentiated visual-motor reactions and endurance of the nervous system; in the structure of psychophysiological functions that reflect features of visual sensory system of the organism – the most important indicators are visual acuity, critical rate of fusion of light nictations, differentiated linear good eye, speed of visual perception and differential light sensitivity; in the structure of psychophysiological functions, reflecting features of somatosensory analyzer of the organism – the most important their characteristics are overall coordination, combined coordination of arm movements, coordination of arms under the control of vision and coordination of movements of the fingers.

Професіографічна оцінка трудової діяльності є важливою складовою сучасної системи професійної орієнтації, тобто науково обґрунтованої

системи взаємопов'язаних соціальних, психологічних, педагогічних і медичних заходів, які спрямовані на активізацію процесів професійного

самовизначення та реалізацію здатності певної особи до успішного виконання окремих видів професійних обов'язків, яка створює передумови до самостійного, вільного та цілком неупередженого вибору молоддю певної професії, що має урахувати особливості розвитку індивідуально-значущих психофізіологічних функцій і особливостей особистості [2, 3, 5].

У цьому контексті необхідно відзначити, що професіографія є невід'ємним підґрунтям для ефективного проведення професійної консультації та має надзвичайно вагомий перспективи в системі профілактичної медицини, що передбачає здійснення порівнювального аналізу індивідуальних особливостей людини, яка засвоює певний фах, з цілою низкою вимог конкретної спеціальності, які вміщуються у спеціально розробленому з цією метою переліку професійної відповідності, або професіограмі, та в таких її складових частинах, як психофізіограми (структурований перелік конкретних вимог, які професія пред'являє до рівня розвитку психофізіологічних функцій організму людини) і психограми (структурований перелік конкретних вимог, які професія пред'являє до рівня розвитку особливостей особистості людини) [1, 4, 5, 6].

Метою дослідження було розроблення гігієнічних основ професіографічної оцінки основних стоматологічних спеціальностей та визначення перспектив її використання у практиці профілактичної медицини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Експертна оцінка професійної діяльності основних спеціальностей стоматологічного профілю, до числа яких, згідно з вимогами існуючого класифікатора професій, слід віднести такі спеціальності, як терапевтична стоматологія, хірургічна стоматологія, ортопедична стоматологія, ортодонція, дитяча терапевтична і хірургічна стоматологія, передбачала використання підходу, що зумовлював: визначення провідних профілів стоматологічного фаху; розроблення спеціальної анкети-опитувальника бальної оцінки професійно значущих функцій для спеціальностей стоматологічного фаху, яка складалась із 57 запитань та передбачала визначення рівня професійної значущості психофізіологічних функцій; визначення групи експертів з відповідним досвідом роботи впродовж не менше ніж 5 років, здійснення гігієнічної оцінки та науково значущого тлумачення проблем професіографічного змісту; проведення власне професіографічної психофізіографічної експертизи; статистичну обробку одержаних матеріалів та їх адекватне гігієнічне трактування тощо.

Під час роботи з анкетною-опитувальником експертам слід було, уважно вивчивши запропоновані твердження, чітко уявити основні робочі операції, для яких необхідним є певний розвиток певної функції, що аналізується, та, використовуючи 5-ти бальну шкалу (1 бал – функція не потрібна зовсім; 2 бали – функція не потрібна; 3 бали – функція потрібна в певних випадках; 4 бали – функція потрібна; 5 балів – функція надзвичайно потрібна), оцінити ступінь важливості саме цієї функції для адекватного набуття теоретичних знань і формування практичних навичок протягом періоду професійного навчання та безпосередньої професійної діяльності.

Визначення особливостей зв'язків між характеристиками розвитку досліджуваних професійно значущих психофізіологічних функцій організму студентів та встановлення їх прогностичного значення здійснювалось шляхом використання процедур описової статистики, кореляційного і кластерного аналізу на підставі застосування пакету прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу "Statistica 6.1 for Windows" (ліцензійний №АХХ910А374605FA).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз показників експертної оцінки ступеня розвитку психофізіологічних функцій, які необхідні для успішного оволодіння основними стоматологічними спеціальностями та відображують особливості вищої нервової діяльності організму, засвідчував той факт, що найбільш значущими слід вважати такі її характеристики, як сила процесів збудження і гальмування, витривалість нервової системи, врівноваженість і рухомість нервових процесів та швидкість диференційованої зорово-моторної реакції (ДЗМР). Зокрема, найбільш значущими для такої спеціальності, як терапевтична стоматологія, слід вважати показники щодо сили процесів гальмування ($4,46 \pm 0,12$ бала), врівноваженості нервових процесів ($4,31 \pm 0,11$ бала), рухомості нервових процесів ($4,31 \pm 0,13$ бала), витривалості нервової системи ($4,18 \pm 0,11$ бала) і сили процесів збудження ($4,00 \pm 0,13$ бала), для такої спеціальності, як хірургічна стоматологія – показники щодо сили процесів збудження ($4,71 \pm 0,08$ бала) і гальмування ($4,71 \pm 0,08$ бала), врівноваженості нервових процесів ($4,71 \pm 0,09$ бала), витривалості нервової системи ($4,46 \pm 0,11$ бала), швидкості диференційованої ЗМР ($4,00 \pm 0,16$ бала) і рухомості нервових процесів ($4,00 \pm 0,18$ бала), для такої спеціальності, як ортопедична стоматологія – показники щодо сили процесів гальмування ($4,43 \pm 0,14$ бала), врівноваженості нервових

процесів ($4,18 \pm 0,14$ бала), рухомості нервових процесів ($4,12 \pm 0,14$ бала) і витривалості нервової системи ($4,15 \pm 0,14$ бала), для такої спеціальності, як ортодонція – показники щодо сили процесів гальмування ($4,31 \pm 0,16$ бала), витривалості нервової системи ($4,06 \pm 0,14$ бала), врівноваженості нервових процесів ($4,03 \pm 0,17$ бала), сили процесів збудження ($4,03 \pm 0,15$ бала) і рухомості нервових процесів ($4,03 \pm 0,15$ бала), для такої спеціальності, як дитяча терапевтична стоматологія – показники щодо сили процесів гальмування ($4,43 \pm 0,12$ бала), врівноваженості нервових процесів ($4,40 \pm 0,11$ бала), рухомості нервових процесів ($4,40 \pm 0,14$ бала) і витривалості нервової системи ($4,25 \pm 0,14$ бала), зрештою, для такої спеціальності, як дитяча хірургічна стоматологія – показники щодо врівноваженості нервових процесів ($4,75 \pm 0,08$ бала), сили процесів збудження ($4,62 \pm 0,09$ бала) і гальмування ($4,59 \pm 0,11$ бала), витривалості нервової системи ($4,31 \pm 0,15$ бала), рухомості нервових процесів ($4,00 \pm 0,16$ бала) і швидкості ДЗМР ($4,00 \pm 0,18$ бала).

Отже, враховуючи достатньо широке представництво окремих властивостей вищої нервової діяльності у структурі психофізіограм основних спеціальностей стоматологічного фаху, слід відзначити той факт, що показники сили процесів збудження є найбільш важливими для таких спеціальностей, як хірургічна стоматологія і дитяча хірургічна стоматологія, показники сили процесів гальмування – для хірургічної стоматології і дитячої хірургічної стоматології, а також терапевтичної стоматології і дитячої терапевтичної стоматології, показники витривалості нервової системи – для хірургічної стоматології і дитячої хірургічної стоматології, а також дитячої терапевтичної стоматології, показники врівноваженості нервових процесів – для хірургічної стоматології і дитячої хірургічної стоматології, а також дитячої терапевтичної стоматології, показники рухомості нервових процесів – на відміну від цілого ряду попередніх випадків, для терапевтичної стоматології і дитячої терапевтичної стоматології.

Достатньо суттєве місце у структурі психофізіограм займали показники, отримані під час здійснення експертної оцінки ступеня розвитку психофізіологічних функцій, які необхідні для успішного оволодіння основними стоматологічними спеціальностями та відображують особливості зорової сенсорної системи організму, котрі відзначали, що найбільш значущими слід вважати такі її характеристики, як гострота зору, диференційований лінійний окомір, кри-

тична частота злиття світлових миготінь (КЧСМ) та лабільність зорової сенсорної системи, швидкість зорового сприйняття, диференційована світлова чутливість, кольоророзрізнення та диференційоване кольоророзрізнення.

Так, найбільш значущими для терапевтичної стоматології є показники щодо гостроти зору ($4,75 \pm 0,08$ бала), швидкості зорового сприйняття ($4,62 \pm 0,11$ бала), диференційованої світлової чутливості ($4,53 \pm 0,10$ бала), кольоророзрізнення ($4,50 \pm 0,13$ бала), диференційованого кольоророзрізнення ($4,28 \pm 0,13$ бала), диференційованого лінійного окоміру ($4,28 \pm 0,18$ бала), КЧСМ ($4,25 \pm 0,14$ бала) та темної і світлової адаптації ($4,15 \pm 0,17$ бала), для хірургічної стоматології – показники щодо гостроти зору ($4,68 \pm 0,08$ бала), швидкості зорового сприйняття ($4,59 \pm 0,14$ бала), КЧСМ ($4,46 \pm 0,16$ бала), диференційованого лінійного окоміру ($4,43 \pm 0,16$ бала) та диференційованої світлової чутливості ($4,53 \pm 0,10$ бала), для ортопедичної стоматології – показники щодо гостроти зору ($4,62 \pm 0,08$ бала), диференційованого лінійного окоміру ($4,62 \pm 0,11$ бала), швидкості зорового сприйняття ($4,46 \pm 0,11$ бала), диференційованої світлової чутливості ($4,37 \pm 0,15$ бала), кольоророзрізнення ($4,31 \pm 0,13$ бала), КЧСМ ($4,28 \pm 0,15$ бала), диференційованого кольоророзрізнення ($4,15 \pm 0,16$ бала) та темної і світлової адаптації ($4,00 \pm 0,14$ бала), для ортодонції – показники щодо диференційованого лінійного окоміру ($4,68 \pm 0,10$ бала), швидкості зорового сприйняття ($4,46 \pm 0,11$ бала), гостроти зору ($4,43 \pm 0,08$ бала) та КЧСМ ($4,25 \pm 0,14$ бала), для дитячої терапевтичної стоматології – показники щодо гостроти зору ($4,65 \pm 0,08$ бала), швидкості зорового сприйняття ($4,46 \pm 0,13$ бала), диференційованого лінійного окоміру ($4,18 \pm 0,17$ бала), диференційованої світлової чутливості ($4,09 \pm 0,14$ бала), КЧСМ ($4,06 \pm 0,13$ бала) та кольоророзрізнення ($4,03 \pm 0,12$ бала), для дитячої хірургічної стоматології – показники щодо гостроти зору ($4,71 \pm 0,08$ бала), швидкості зорового сприйняття ($4,56 \pm 0,13$ бала), диференційованого лінійного окоміру ($4,34 \pm 0,18$ бала) та КЧСМ ($4,34 \pm 0,18$ бала).

Значно більш виражений вплив на формування високої професійної придатності майбутніх працівників стоматологічної галузі справляли величини показників і, отже, дані щодо ступеня розвитку психофізіологічних функцій організму, які необхідні для успішного оволодіння основними стоматологічними спеціальностями та відображують особливості функціонального

стану соматосенсорного аналізатора, отримані під час експертної оцінки.

Так, найбільш значущими для хірургічної стоматології необхідно вважати показники загальної координації рук (КР) ($4,93 \pm 0,04$ бала), КР рук під контролем зору ($4,87 \pm 0,05$ бала), спритності і КР пальців ($4,81 \pm 0,07$ бала), поєднаної КР рук ($4,53 \pm 0,10$ бала), диференційованої м'язово-суглобової чутливості (МСЧ) ($4,28 \pm 0,15$ бала), МСЧ ($4,18 \pm 0,20$ бала), м'язової витривалості ($4,03 \pm 0,15$ бала) та темпу рухів ($4,00 \pm 0,20$ бала), для дитячої хірургічної стоматології – показники загальної КР рук ($4,93 \pm 0,04$ бала), КР рук під контролем зору ($4,84 \pm 0,06$ бала), спритності і КР пальців ($4,70 \pm 0,07$ бала), поєднаної КР рук ($4,59 \pm 0,10$ бала), диференційованої МСЧ ($4,12 \pm 0,20$ бала), МСЧ ($4,12 \pm 0,20$ бала), КР рук без контролю зору ($4,00 \pm 0,219$ бала) та темпу рухів ($4,00 \pm 0,19$ бала). Водночас для терапевтичної стоматології як найсуттєвіші потрібно визнати показники КР рук під контролем зору ($4,75 \pm 0,10$ бала), загальної КР рук ($4,68 \pm 0,09$ бала), спритності і КР пальців ($4,65 \pm 0,09$ бала), поєднаної КР рук ($4,18 \pm 0,13$ бала) та КР рук без контролю зору ($4,03 \pm 0,19$ бала), для ортопедичної стоматології – показники КР рук під контролем зору ($4,65 \pm 0,10$ бала), загальної КР рук ($4,59 \pm 0,09$ бала), спритності і КР пальців ($4,50 \pm 0,08$ бала) та поєднаної КР рук ($4,12 \pm 0,14$ бала), для ортодонції – показники КР рук під контролем зору ($4,62 \pm 0,11$ бала), загальної КР рук ($4,59 \pm 0,09$ бала), спритності і КР пальців ($4,53 \pm 0,08$ бала) та поєднаної КР рук ($4,21 \pm 0,17$ бала), зрештою, для дитячої терапевтичної стоматології – показники загальної КР рук ($4,68 \pm 0,09$ бала), КР рук під контролем зору ($4,65 \pm 0,10$ бала), спритності і КР пальців ($4,56 \pm 0,09$ бала) та поєднаної КР рук ($4,21 \pm 0,14$ бала).

Проте, розглядаючи особливості представництва окремих властивостей соматосенсорного аналізатора у структурі психофізіограм основних спеціальностей стоматологічного фаху, слід відзначити той факт, що в будь-якому випадку перші 3 позиції в їх структурі належать показникам КР рук під контролем зору (у першу чергу),

загальної КР рук (у другу чергу) та спритності і КР пальців (у третю чергу).

Дані, отримані під час вивчення особливостей їх взаємозв'язку та взаємозалежності на основі застосування сучасних процедур багатовимірного статистичного аналізу, і, передусім, процедур кластерного і кореляційного аналізу, підтверджували одержані результати.

ВИСНОВКИ

1. У ході проведених досліджень встановлено, що, незалежно від особливостей стоматологічного фаху в структурі психофізіологічних функцій, які відображують особливості вищої нервової діяльності організму, професійно-значущими функціями, що мають стати основою для створення психофізіограм, є такі її характеристики, як врівноваженість і рухомість нервових процесів, сила процесів збудження і гальмування, швидкість диференційованої зорово-моторної реакції та витривалість нервової системи, у структурі психофізіологічних функцій, які відображують особливості зорової сенсорної системи – такі її показники, як гострота зору, критична частота злиття світлових миготінь, диференційований лінійний окомір, швидкість зорового сприйняття і диференційована світлова чутливість, у структурі психофізіологічних функцій, які відображують особливості соматосенсорного аналізатора – такі його характеристики, як загальна координація рухів, поєднана координація рухів рук, координація рухів під контролем зору та спритність і координація рухів пальців.

2. Наявність зазначених психофізіологічних функцій у структурі психофізіограм стоматологічних спеціальностей є надзвичайно важливою як з теоретичної точки зору, зумовлюючи стратегію розбудови наукових основ щодо здійснення відповідної до сучасних вимог навчально значущої професійної підготовки майбутніх фахівців-стоматологів, так і з практичної точки зору, визначаючи прикладні підходи до оцінки ступеня успішності професійної підготовленості спеціалістів стоматологічного профілю.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Боровський Б.Р. Гігієнічні основи оцінки психофізіологічної готовності організму учнів і студентів до успішного виконання професійної діяльності у сфері залізничного транспорту / Б.Р. Боровський // *Biomedical Biosocial Anthropology*. – 2009. – № 2. – С. 77-80.

2. Захаров Н.П. Профессиональная ориентация школьников / Н. П. Захаров. – Москва: Просвещение, 1988. – 272 с.

3. Основи професіографії / С.Я. Карпіловська, Р.Й. Мітельман, В.В. Синівський [та ін.]. – Київ: МАУП, 1997. – 148 с.

4. Сергета І.В. Професійно-значущі психофізіологічні функції та особливості особистості осіб, що здобувають професії у сфері залізничного транспорту / І.В. Сергета, Б.Р. Боровський // *Актуальные проблемы транспортной медицины*. – 2008. – № 2. – С. 34-37.

5. Сергета І.В. Організація вільного часу та здоров'я школярів / І.В. Сергета, В.Г. Бардов. – Вінниця: РВВ ВАТ “Віноблдрукарня”, 1997. – 292 с.

6. Сердюк А.М. Психогігієна дітей и подрост-ков, страдаючих хроніческими соматическими за-болеваніями / А.М. Сердюк, Н.С. Полька, І.В. Сер-гета. – Вінниця: Нова книга, 2012. – 336 с.

REFERENCES

1. Borovsky BG. [Hygienic bases of psychophysio-logical readiness assessment of organism of pupils and students to the success of professional work in the field of railway transport]. Biomedical and biosocial anthro-pology. 2009;2:77-80. Ukrainian.

2. Zakharov NP. [Professional orientation of pu-pils]. M: Education. 1988;272. Russian.

3. Karpilovska SY, Mitelman RJ, Sinivsky VV, et al. [Basics of professiography]. K.: AIDP, 1997;148. Ukrainian.

4. Serheta IV, Borovsky BR. [Professional impor-tant physiological functions and personality traits of

persons who acquire a profession in the field of railway transport]. Actual problems of transport medicine. 2008;2:34-37. Ukrainian.

5. Serheta IV, Bardov VG. [Organisation of leisure time and health of pupils]. Vinnitsya: RIO OAO “Vino-bldrukarnya”.1997;292. Ukrainian.

6. Serdyuk AM, Polka NS, Serheta IV. [Psyho-hy-giene of children and adolescents suffering from chronic somatic disease]. Vinnitsya: Nova Kniha. 2012;336. Russian.

Стаття надійшла до редакції
30.03.2016



УДК 5.616.24-008.9-056.7-053.2:612.6(477.63)

**Н.М. Крамаренко,
С.Г. Іванусь**

ОСОБЛИВОСТІ ФІЗИЧНОГО РОЗВИТКУ ДІТЕЙ МІСТА ДНІПРА, ХВОРИХ НА МУКОВІСЦИДОЗ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України
кафедра пропедевтики дитячих хвороб
(зав. - д.мед.н., проф. С.І. Ільченко)
вул. Дзержинського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of propaedeutics of childhood diseases
Dzerzhinsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: kramare0888@mail.ru
e-mail: ivanusmail@gmail.com

Ключові слова: діти, муковісцидоз, фізичний розвиток
Key words: children, cystic fibrosis, physical development

Реферат. Особенности физического развития детей города Днепра, больных муковисцидозом. Крамаренко Н.Н., Иванусь С.Г. Обследовано 36 детей с муковисцидозом. Определены современные проблемы муковисцидоза у детей и вопросы по предупреждению и снижению темпов формирования неблагоприятных последствий болезни в будущем. Проанализированы данные распространенности и заболеваемости муковисцидозом в городе Днепр за последние 5 лет. Проанализировано эпидемиологию заболевания, клинико-anamnesticheskie данные, лабораторно-инструментальные показания пациентов. Проведены антропометрические измерения массы тела, роста, обвода грудной клетки, соматоскопические исследования, расчет индекса

трофики. Выявлены особенности физического развития и нутритивного состояния детей с муковисцидозом, которые заключаются в существенном снижении массы тела и дисгармоничности развития. Определены степени белково-энергетической недостаточности. Проанализирована взаимосвязь данных особенностей с функцией внешнего дыхания, продолжительностью и тяжестью заболевания.

Abstract. Physical development of children of the city Dnipro, patients with cystic fibrosis. Kramarenko N.N., Ivanus S.H. 36 children with cystic fibrosis are inspected. Certain modern problems of children's cystic fibrosis and questions related with warning and slowing down unfavorable consequences of illness in the future are determined. Data of cystic fibrosis prevalence and morbidity in Dnepr for the last 5 years are analyzed. Epidemiology of disease, clinic-anamnesis data, laboratory instrumental indexes of our patients are analyzed. Anthropometric measuring of body mass, height, chest circumference, somatoscopic research, calculation of trophic index is conducted. Features of physical development and nutritional state of children with cystic fibrosis, which consist in the substantial decline of body weight in disharmonized development are found. Certain degrees of protein-power insufficiency are determined. The relationship of these features with the function of the external breathing, duration and severity of disease is analyzed.

Муковісцидоз (МВ) – найбільш часта спадкова патологія представників білої раси, яка характеризується мультисистемним ураженням, зумовленим мутацією гена МВТР (муковісцидозного трансмембранного регулятора провідності), який викликає порушення транспорту іонів хлору, натрію і бікарбонатів у епітеліальних клітинах, що призводить до прогресуючого пошкодження екзокринних залоз життєво важливих органів. Порушення гідратації секретів екзокринних залоз порушує їх реологічні властивості, робить їх в'язкими, викликаючи обструкцію вивідних протоків, що пояснює більшість патологічних процесів, які лежать в основі патогенезу захворювання. МВТР широко розповсюджений в організмі (легені, слинні залози, підшлункова залоза, печінка, вивідні протоки потових залоз, репродуктивний тракт), що пояснює мультисистемні ураження органів при МВ [2, 5, 6, 7]. Прогноз захворювання завжди серйозний.

Успіхи в лікуванні муковісцидозу приводять до збільшення тривалості життя хворих, частки дорослих пацієнтів у популяції, а виходячи з цього, до росту числа як легеневих, так і позалегевих ускладнень. Все частіше клініцистам доводиться стикатися з такими ускладненнями, як цукровий діабет, васкуліти, артропатії, остеопороз, вирішувати проблеми, пов'язані з порушенням фізичного розвитку та репродуктивної сфери. Ці виниклі ускладнення ведуть до пошуку більш досконалих методів превентивних стратегій у дитинстві та ставлять нові завдання, пов'язані з лікуванням дорослих хворих [1,2].

До найважливіших питань щодо попередження та зниження темпів формування несприятливих наслідків хвороби в майбутньому належить раціональне проведення реабілітації та диспансерного спостереження пацієнтів з МВ. Враховуючи зазначене, рання діагностика,

ефективні профілактичні заходи щодо моніторингу фізичного та пубертатного розвитку, підтримки нутритивного та респіраторного стану, контроль інфекційного процесу дихальних шляхів дозволять досягнути рівня тривалості життя хворих муковісцидозом і його якості.

Оцінці фізичного статусу при МВ надається величезне значення. Зниження темпів росту чи втрата маси є індикатором несприятливого перебігу захворювання. Багатьма авторами був виявлений тісний зв'язок між тривалістю життя та масою тіла [1, 3]. Відставання фізичного розвитку при МВ визначається багатьма факторами. Головними серед них можна вважати хронічну панкреатичну недостатність, яка призводить до постійних енергетичних втрат зі стільцем, а також підвищені енергетичні вимоги, які зростають ще більше з погіршенням легеневої функції. Негативний енергетичний баланс у хворих на МВ виникає, якщо поступаюча в організм їжа не покриває додаткові енергетичні затрати [4]. Недостатність харчування несприятливо відбивається на перебігу бронхолегеневого процесу. Доведено, що недоїдання призводить до ослаблення дихальних м'язів, порушує репарацію дихальних шляхів і супроводжується дисфункцією імунної системи [3,7].

Мета дослідження - визначити сучасні особливості фізичного розвитку і нутритивного стану дітей, хворих на муковісцидоз, та в подальшому оптимізувати алгоритм диспансерного спостереження з урахуванням виявлених порушень з подальшою розробкою програми реабілітації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проаналізовано дані міських статистичних звітів щодо поширеності і захворюваності МВ за останні 5 років. Проаналізовані клініко-амнестичні дані (вік, основні критерії постановки діагнозу, властивості перебігу захворювання), проведена оцінка фізичного розвитку хворих на

муковісцидоз. Проводилось для всіх дітей загальноклінічне обстеження, вимірювались антропометричні показники: довжина, маса тіла й обвід грудної клітки, розраховувався індекс маси тіла (індекс трофіки).

Для вивчення фізичного розвитку ми використовували метод оцінки антропометричних параметрів за статево-віковими шкалами регресії, який враховує три основні показники: довжину і масу тіла та обвід грудної клітки, а також співвідношення між цими параметрами (згідно з наказом МОЗ України № 802 від 13.09.2013 р. «Про затвердження критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку»).

Оцінка гармонійності проводилась за допомогою методики порівняння сигмальних відхилень між масою та обводом грудної клітки відповідно до довжини тіла, а для відображення ступеня білково-енергетичної недостатності (БЕН) у дітей - визначення індекса трофіки (ІТ). Результати оброблені із застосуванням традиційних методів варіаційної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Поширеність та захворюваність МВ зростали до 2012 р. (у 2011 р. 0,28% та 0,04%, у 2012 р. 0,34 та 0,06% відповідно). З 2013 р. відзначається тенденція до зменшення цих показників: з 0,32% у 2013 р. до 0,25% у 2015 р., та з 0,02% до 0,006% відповідно, що було зумовлено тимчасовим припиненням неонатального скринінгу на муковісцидоз.

Нами обстежено 36 дітей з муковісцидозом у віці від 3 до 17 років, які знаходились на лікуванні в кардіопульмонологічному відділенні в КЗ «ДДКМЛ № 2» ДОР». Середній вік пацієнтів становив 11,2 року: з них 25 (69%) хлопців і 11 (31%) дівчат. Тяжка форма захворювання була в 4 (11,1%), середній ступінь тяжкості – у 25 (69,4%) і легкий ступінь тяжкості – у 7 (19,4%) дітей. Переважала змішана форма захворювання - 88,6% (31 дитина), кишкова – 2,8% (1 дитина) та легенева – 8,6% (3 дитини).

Тривалість захворювання до моменту спостереження в 6 (16,7%) дітей становила менше 3 років, у 8 (22,3%) дітей від 3 до 5 років, у 6 (16,5%) дітей від 5 до 8 років, у 16 (44,5%) дітей від 8 до 15 років. Частота загострень МВ за рік становила $4,21 \pm 1,3$, середній стаж захворювання – $10,29 \pm 4,1$. Середній вік верифікації діагнозу становив 5 років.

Діагноз МВ базувався на ретельному зборі анамнезу, в т.ч. сімейного, особливостях клінічного перебігу хвороби, даних рентгенографії, результатах потового тесту і (або) генетичного дослідження. Значення хлоридів поту коливались

від 50 ммоль/л до 120 ммоль/л ($92,3 \pm 1,76$ ммоль/л). Серед досліджених хворих позитивний тест мав місце в 94,3% хворих, у решти - межові цифри. Лише в 7 (19,4%) пацієнтів було проведено генетичне обстеження (в медико-генетичному центрі міста Львова). Найбільш поширеною мутацією була F508 del і становила 71,4% (5 дітей у гомозиготному стані F508 del/ F508 del), у решти - в компаундному стані з іншими мутаціями.

Аналіз анамнестичних даних виявив обтяжену спадковість з бронхолегеневої патології в 48,7% випадків, з хронічного панкреатиту та хронічної панкреатичної недостатності по чоловічій лінії – в 5,7% випадків, сімейна захворюваність МВ (5,7%), летальність попередніх дітей у родині в ранньому віці (мертвонародженість, тяжка пневмонія, меконіальний ілеус) – 20%; респіраторні захворювання, в т.ч. пневмонія в ранньому віці (20%), часті обструктивні бронхіти, затяжні пневмонії (71,4%), порушення з боку ШКТ з раннього віку зареєстровано в 11,4% випадків. Низька маса тіла при народженні зафіксована в 34,1% обстежених дітей, число недоношених становило близько 20%, раннє переведення на штучне вигодовування спостерігалось в кожній третій дитині.

Характерним синдромом хворих на МВ був кашель – у 83,6% дітей, різний за характером, постійний, з виділенням слизової мокроти – в 43,6% випадків та слизово-гнійної – в 21,8%. Ендоскопічна картина виявлялась у вигляді деформуючого бронхіту та різних форм ендобронхіту: катарального - 34,5%; катарально-гнійного – 45,5%; гнійного – 20%.

Рентгенологічні дані свідчать, що зміни мали ознаки бронхіту більшого або меншого ступеня виразності, були пластинчаті ателектази та пневмофіброз, який мали 8,6% хворих з тяжким перебігом МВ. У 14,3% випадків відзначено виражений емфізематоз.

При дослідженні ФЗД з'ясувалось, що серед пацієнтів з відносно легким перебігом МВ у 70,0% випадків ознак порушеної ФЗД не встановлено, в інших (30,0%) – мали місце помірні порушення. При середньотяжкому перебігу МВ ознаки порушеного зовнішнього дихання були відсутні в 27,3% випадків, у 54,5% хворих показники ФЗД розцінені як помірно порушені, в інших (18,2%) – як значно порушені. Найбільш глибокі порушення ФЗД зареєстровані серед дітей з тяжким перебігом МВ: у більшості хворих (69,6%) порушення були значними, у 30,4% – помірними. Серед пацієнтів з легким перебігом МВ у 30,0% випадків мали місце ознаки обструктивного типу вентиляційної

недостатності (ВН), в інших – ознак ВН не спостерігалось. Майже в половині випадків середньотяжкого перебігу захворювання (59,1%) констатували обструктивний тип ВН, у 27,3% пацієнтів – рестриктивний тип, у 13,6% – змішаний тип. Серед дітей з тяжким перебігом МВ переважали ознаки, властиві рестриктивному (52,2%) і змішаному (30,4%) типу ВН.

Дослідження мікробіологічної флори мокрот, яка була отримана в 48,5% хворих, показало, що найбільш значущим патогеном виявився *S.aureus* (40%) та гриби роду *Candidae* (33,3%). Висів синегнійної палички встановлено в 14,3% випадків, причому в 11,4% - хронічна колонізація інфекцією. У 28,8% *S.aureus* виділявся в комбінації з *P.aeruginosa*.

Оцінка функціонального стану підшлункової залози проводилась на основі аналізу вмісту жиру в калових масах. Встановлено, що, незважаючи на постійний прийом мікросферичних ферментів (креон), у 28 дітей (77,8%) визначалася стеаторея різного ступеня.

На основі проведеного аналізу встановлено, що на тлі лікування, яке постійно підтримується, корекції харчування та інших лікувальних заходів у наших дітей існує проблема порушення

фізичного розвитку. Діти, які страждають на МВ, відчувають нестачу в основних та допоміжних нутрієнтах, що призводить до білково-енергетичної і поживної недостатності різного ступеня.

Аналіз результатів дослідження виявив, що 18 (50%) дітей мали середні показники зросту ($M \pm 1\sigma$), 7 (19,4%) – нижче середніх, 6 (16,7%) – вище середніх, у 2 (5,6%) мав місце високий показник зросту ($M > 2\sigma$), а у 3 (8,3%) – низький (рис. 1). Практично однакова кількість хлопців і дівчат (48% і 54,5%) мали середній зріст, тоді як відхилення вище й нижче середніх значень зросту виявлені в третини дітей (36%), переважно за рахунок хлопців (84,6%).

Приблизно п'ята частина дітей, які мали зріст нижче середнього та низький, знаходились у передпубертатному та пубертатному періоді дитячого віку. Відставання в зрості у хворих на МВ залежало від характеру та ступеня ураження бронхолегеневої системи, тривалості захворювання, значного порушення нутритивного статусу та застосування кортикостероїдів. Виявлені зміни вказують на низький вплив захворювання на зріст, який є провідним показником при оцінці фізичного розвитку.

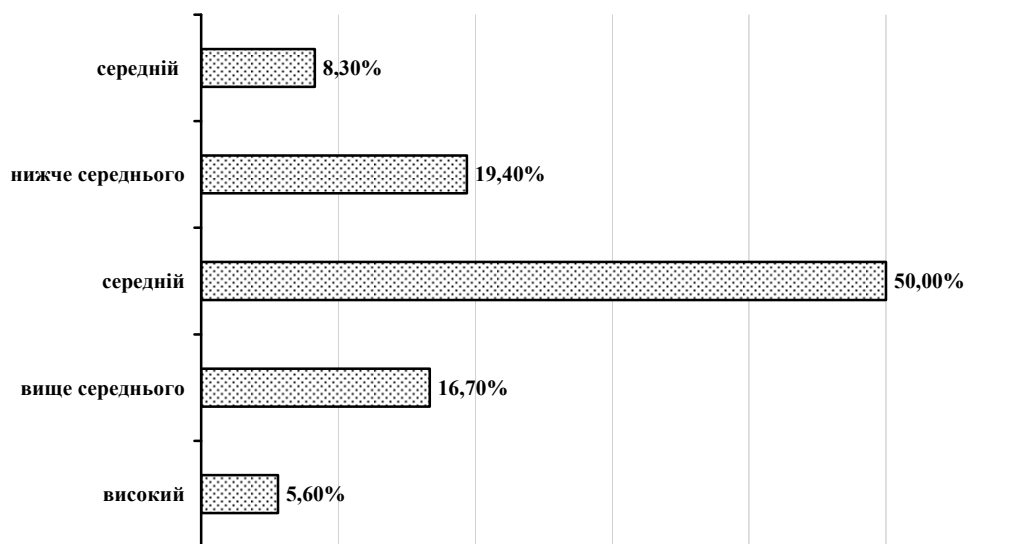


Рис. 1. Характеристика зросту в дітей з муковісцидозом

У більшості хворих МВ при ефективному лікуванні вагові показники можуть бути близькими до нормальних протягом всього дитячого і підліткового періоду. Але в наших хворих середні показники маси мали лише 10 (27,8%) і

вище середніх – 3 (8,3%) дітей, у той час, як більшість (63,9%) мала показники маси нижче середніх значень (рис. 2). Ступінь відставання за масою корелювала з тяжкістю захворювання та його тривалістю.

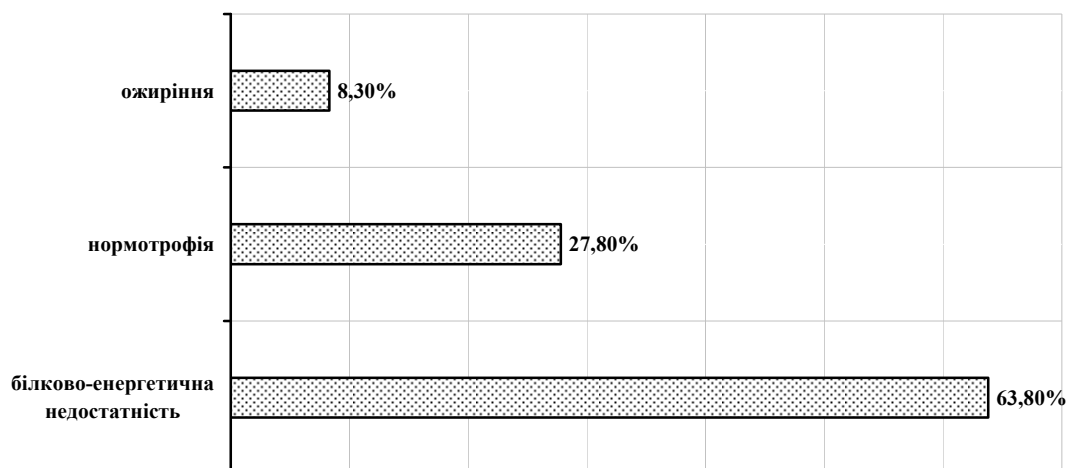


Рис. 2. Характеристика трофіки дітей з муковісцидозом

Порушення харчування мають важливе прогностичне значення, оскільки значно впливають на виживання і рівень реабілітації в цій групі хворих. Стан БЕН визначає тяжкість перебігу захворювання та ускладнює його терапію [2]. Для визначення ступеня БЕН ми використовували комплексний підхід, який включав показники, що відображають основні позиції нутритивного статусу: суб'єктивні дані про стан

харчування, антропометричні показники, параметри загального протеїну, оцінку жирових запасів, наявність імунодефіциту. Дефіцит маси тіла у наших пацієнтів оцінювався за допомогою індекса трофіки (ІТ), який показує відхилення фактичної маси тіла від розрахункової по відношенню до існуючого зросту та визначається за формулою:

$$IT = \frac{\text{маса тіла фактична (кг)}}{\text{маса належна (на наявний зріст) (кг)}} \times 100\%$$

За даними оцінки ІТ, у дітей з муковісцидозом найбільш виражене пониження спостерігалось у хлопців (68%), порівняно з дівчатами (54,6%). БЕН легкого ступеня з дефіцитом маси 10-20% мала місце в половини (56,5%) дітей, у

30,4% дітей виявлена БЕН середнього ступеня тяжкості (з дефіцитом маси 20-30%) і в 13 дітей був важкий ступінь БЕН (з дефіцитом маси більше 30%) (рис. 3).

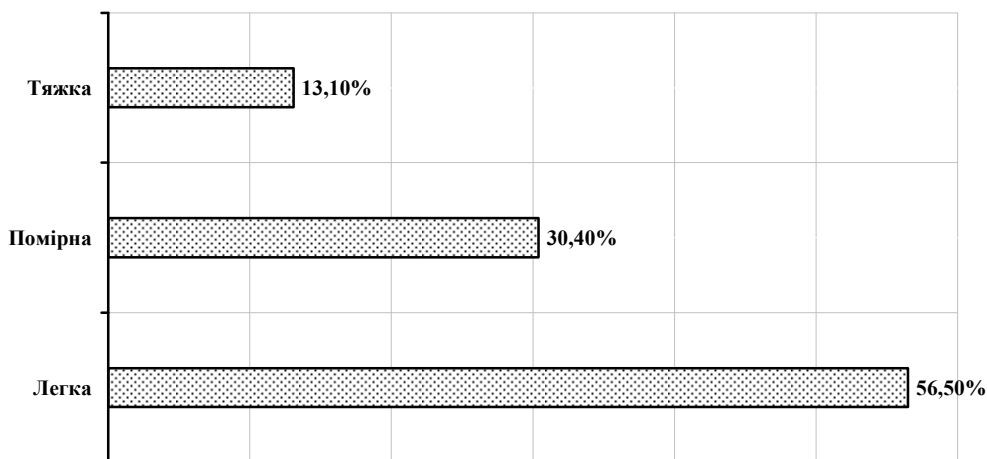


Рис. 3. Структура білково-енергетичної недостатності

Проводячи соматоскопічні дослідження в дітей з муковісцидозом, ми з'ясували, що 15 дітей (41,7%) мають апатичність поведінки та млявість, а в 10 дітей (27,8%), незважаючи на проведення адекватної заміної терапії ферментами, відзначалося зниження апетиту.

Практично у всіх дітей виявлена блідість шкіри - 33 особи (91,6%), а сухість шкіри мали 19 дітей, що становить 52,8%. Еластичні властивості шкіри були знижені в 10 дітей (27,8%), а пониження тургору тканин мало місце у 18 дітей (50%). Покрови шкіри у всіх дітей з БЕН були бліді, сухі.

Товщина підшкірно-жирової клітковини розвинена недостатньо у 23 дітей (63,9%) (від 0,7 до 0,3 см залежно від ступеня тяжкості), причому в більшості випадків вона була недостатньою в ділянці грудної клітки.

У всіх дітей з тяжкими проявами муковісцидозу та в декількох із середнім ступенем тяжкості відзначалися ламкість та випадіння волосся - 6 дітей (16,7%).

Оцінюючи пропорційність статури наших хворих, ми визначили, що 23 особи (63,9%) мають диспропорційний розвиток, при зменшенні розмірів грудної клітки по відношенню до обводу голови. Оцінюючи розміри, форму й тип грудної клітки в обстежуваних дітей, нами виявлено, що деформація і зменшення передньо-задніх розмірів відрізнялись у всіх дітей з тяжким і середньотяжким ступенем БЕН (по 3 дитини). Астенічний тип грудної клітки мали 23 дитини (63,9%). В обстежуваних дітей грудні клітки деформовані і мають неправильну форму. Бочкоподібна форма грудної клітки виявлена у 25 дітей (69,4%), паралітичну форму мали 4 дитини з тяжким перебігом хвороби і тільки в 7 дітей - правильна форма.

Нами встановлено, що 72,2% (26 дітей) мали деформації хребта. Так, у трьох дітей виявлені кіфосколиотичні зміни, у 8 дітей (22,2%) - кіфози грудного відділу, а в 15 дітей (41,7%) - сколіози грудного та поперекового відділів.

Оцінюючі стан м'язової системи, ми з'ясували, що у 29 дітей (80,6%) розвиток м'язової маси був недостатнім і лише в 7 дітей мускулатура розвинена задовільно. Зниження тону м'язів відзначалося у 24 дітей (66,7%) і у 12 осіб (33,3%) тонус був нормальним. У 80% дітей відзначалося зниження м'язової сили кистей рук.

При оцінюванні фізичного розвитку виявлено відставання (тобто фізичний розвиток нижчий середнього й низький) у 10 (27,8%) дітей, а надлишок (ФР вище середнього й високий) - у 8 (22,2%) дітей, тоді як у 18 (50%) дітей фізичний розвиток був середнім.

Істотної різниці в рівні фізичного розвитку між хлопчиками й дівчатками не виявлено.

Гармонійно розвинутими дітьми, які страждають на МВ, виявилось лише 36,1%, і 63,9% - дисгармонійними, при цьому найбільш пропорційно розвинутими були дівчата (63,6%), а хлопці (76%) були розвинутими дисгармонійно.

Таким чином, результати дослідження показали, що для хворих на МВ характерне зниження маси, індекса трофіки відносно середньопопуляційних показників, зміна параметрів грудної клітки й дисгармонійність фізичного розвитку, які найбільш виражені в дітей з тяжким і швидкопрогресуючим перебігом захворювання.

Найбільш інформативним показником змін нутрітивного статусу виявилось визначення індекса трофіки, який відображає ступінь БЕН у дітей з МВ.

Результати спостереження показали, що нутрітивний статус та стан функції зовнішнього дихання взаємозалежні. Ступінь білково-енергетичної недостатності корелював із ступенем порушення функції зовнішнього дихання ($r=0,57$) і був більш виражений у хворих з тяжким перебігом МВ, з наявністю хронічної панкреатичної недостатності та хронічної синегнійної інфекції.

ВИСНОВКИ

1. Муковісцидоз є тяжким прогресуючим захворюванням, що потребує багатокомпонентної індивідуальної безперервної програми реабілітації.
2. Більшість хворих на муковісцидоз мають значний дефіцит маси та дисгармонійність фізичного розвитку.
3. Розрахунок індекса трофіки є необхідною й обов'язковою процедурою у хворих на МВ для адекватної оцінки ступеня тяжкості захворювання.
4. Нутрітивний статус, як і показники функції зовнішнього дихання (ОФВ1), є значним прогностичним критерієм виживання хворих на МВ.
5. Рання діагностика, ефективні профілактичні заходи щодо моніторингу фізичного та пубертатного розвитку, підтримки нутрітивного та респіраторного стану, контроль інфекційного процесу дихальних шляхів дозволять досягнути рівня тривалості життя хворих на МВ і його якості.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження особливостей фізичного розвитку дітей, хворих на муковісцидоз, дозволять, на підставі аналізу одержаних результатів, розробити алгоритм диспансерного спостереження з оцінкою фізичного розвитку та корекцією його порушень на різних етапах (стаціонар - поліклініка), що сприятимуть поліпшенню перебігу, прогнозу захворювання та якості життя.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Иевлева В.Н. Система оценки степени белково-энергетической недостаточности у детей больных муковисцидозом / В.Н. Иевлева // Врач-аспирант. – 2013. – Т.59, № 4 (1). – С.234-239.
2. Капранов Н.И. Муковисцидоз: современные достижения и актуальные проблемы: метод. рекомендации / Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская. – Минск: Доктор Дизайн, 2008. – 142 с.
3. Совершенствование реабилитации детей больных муковисцидозом в Краснодарском крае: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Э.М. Шадрина. – Ставрополь, 2009. – 22 с.
4. Ульянова Л.В. Анализ динамики параметров белково-энергетической недостаточности у больных муковисцидозом / Л.В. Ульянова, В.Н. Леднева В.Н. Иевлева // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 577-580.
5. Bush A. Cystic fibrosis/ A.Bush, M.Gotz// Eur. Resp. Mon. – 2006. – Ch. 15. – P. 234-289.
6. Hodson M. Cystic fibrosis/ M.Hodson, G. Duncan, A. Bush. – Third edition. – London: Edward Arnold (Publishers) Ltd, – 2007. – 477 p.
7. Elborn S. Cystic fibrosis and other organ systems / S. Elborn // Breathe. – 2005. – Vol. 1, N 4. – P. 326-328.

REFERENCES

1. Ievleva VN. [System of assessing the degree of protein-energy malnutrition in children with cystic fibrosis]. Vrach-aspirant. 2013;59(4(1):234-9. Russian.
2. Kapranov NI, Kashirskaya NYu. [Cystic fibrosis: current developments and topical issues]. Metodicheskie rekomendatsii. 2008;20-46. Russian.
3. Shadrina EM. [Improving the rehabilitation of children with cystic fibrosis in the Krasnodar region]: avtoref. dis. na soiskanie uch. stepeni kand. med. nauk: spets. 14.00.09 «Pediatriya». Krasnodar. 2009;186. Russian.
4. Ul'yanova LV, Ledneva VN, Ievleva VN. [Analysis of dynamics of parameters of protein-energy malnutrition in cystic fibrosis patients]. Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2013;12(2):577-80. Russian.
5. Bush A, Gotz M. Cystic fibrosis. Eur.Resp.Mon. 2006;15:234-89.
6. Hodson M, Duncan G, Bush A. Cystic fibrosis. Cystic fibrosis. Third edition London: Edward Arnold (Publishers) Ltd. 2007;477.
7. Elborn S. Cystic fibrosis and other organ systems. Breathe. 2005;1(4):326-328.

Стаття надійшла до редакції
21.09.2016



УДК 616-03-053.2:001.8-037(477)

С.А. Щудро

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ДІТЕЙ В УКРАЇНІ: ПІДХОДИ ДО АНАЛІЗУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра гігієни та екології
(зав. – д. мед.н., проф. О.А. Шевченко)
вул. Дзержинського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of hygiene and ecology
Dzerzhinsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: dsma@dsma.dp.ua

Ключові слова: діти, захворюваність, аналіз, прогноз, Україна
Key words: children, morbidity, analysis, prognostication, Ukraine

Реферат. Заболеваемость детей в Украине: подходы к анализу и прогнозированию. Щудро С.А. Заболеваемость детей и подростков, их связь с рождаемостью, инвалидностью и смертностью являются важными показателями оценки здоровья нации. Целью работы было разработать подходы к анализу и прогнозированию заболеваемости детей в Украине. Распространенность и заболеваемость детей (от 0 до 17 лет) анализировали за 2004-2008 и 2015 годы по данным официальной статистики, а также использовали адаптивные методы прогнозирования. Прогноз заболеваемости и распространенности заболеваний у детей свидетельствовал о возможном возрастании уровней болезней крови и кроветворных органов, глаз и придаточного аппарата, органов дыхания и пищеварения, сахарного диабета, болезней кожи и подкожной клетчатки. В 2015 году в структуре распространенности наиболее значимыми были болезни органов дыхания и пищеварения, глаз и придаточного аппарата, в структуре заболеваемости – болезни органов дыхания и пищеварения, кожи и подкожной клетчатки. Предложенный подход к анализу дает возможность обобщить и моделировать данные заболеваемости детей за длительный период времени, выявить ведущие тенденции и оценить риск ее возрастания. Все это необходимо для дальнейшего усовершенствования организационно-методической работы врачей и разработки целенаправленных мероприятий по профилактике и снижению заболеваемости подрастающего поколения.

Abstract. Morbidity of children in Ukraine: approaches to analysis and prognostication. Schudro S.A. Morbidity of children and teenagers, their link with birth-rate, disability and death rate are the important indexes of estimation of health of nation. The aim of work was to work out approaches to analysis and prognosis of children morbidity in Ukraine. Prevalence and morbidity of children (from 0 to 17) was analysed over 2004-2008 and 2015 years by the data of official statistics, adaptive methods of prognostication were used as well. The prognosis of morbidity and prevalence of diseases in children testified to a possible growth of levels of blood diseases and hematogenesis organs, those of eye and accessory apparatus, organs of breathing and digestion, diabetes mellitus, diseases of skin and hypoderm. In 2015 in the structure of prevalence the most meaningful were diseases of organs of breathing and digestion, eyes and accessory apparatus, in the structure of morbidity - diseases of organs of breathing and digestion, skin and hypoderm. The offered approach to the analysis gives possibility to generalize and model morbidity of children for the prolonged period of time, to reveal leading tendencies and to estimate the risk of their growth. All mentioned is necessary for organizational-methodical work of doctors and development of purposeful measures on prevention and decline of morbidity of rising generation.

У нинішній період реформування системи охорони здоров'я в Україні, складного соціально-економічного стану населення країни виникає необхідність поглибленого вивчення захворюваності дітей і підлітків як майбутнього нації та найбільш важливого ресурсу суспільства [3, 4]. Питання вивчення захворюваності дітей набувають особливого значення за умови несприятливих демографічних умов у країні: зростання смертності та скорочення народжуваності [1, 9, 10]. О.О. Дудіна, А.В. Терещенко [2], Н.Я. Панчишин

[10], Е.М. Білецька [1] вказують на значення якості здоров'я дітей в умовах низької народжуваності, що значною мірою залежить від здоров'я батьків дітей, характеру перебігу вагітності й пологів у матерів, якості й доступності медичних послуг дітям і матерям.

Заради уваги до охорони здоров'я дітей Європейський регіональний комітет Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ) розробив Європейську стратегію «Здоров'я і розвиток дітей і підлітків». Україну визначено Європейським

регіональним комітетом ВООЗ пілотним регіоном для впровадження цієї Стратегії [4, 12]. У ній визначено провідні завдання у сфері охорони здоров'я дітей та підлітків, шляхи їх вирішення з урахуванням досвіду ВООЗ протягом останніх десятиріч [4, 12, 13]. Одним із завдань Європейської стратегії «Здоров'я і розвиток дітей і підлітків» є розробка інформаційних технологій збору, аналізу, зберігання та прогнозування динаміки народжуваності, захворюваності, інвалідності та смертності дитячого населення та адаптація їх до вимог і норм Європейського Союзу. Одним з варіантів вирішення цього завдання може бути розробка нових підходів до аналізу й прогнозування захворюваності дітей в Україні.

Мета роботи – розробити підходи до аналізу та прогнозування захворюваності дітей в Україні.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Розповсюдженість та захворюваність дітей (від 0 до 17 років) по Україні вивчали за статистичними даними Міністерства охорони здоров'я України, за Ф.12. “Звіт про захворювання, зареєстровані у хворих, які проживали в районі обслуговування лікувально-профілактичного закладу” за 2004-2008 та 2015 роки, відповідно до Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) [11].

Аналіз динаміки захворюваності зроблено за власними розробками, із застосуванням програмного забезпечення, яке було використано при створенні інформаційної технології аналізу динаміки інвалідності [5]. Одним з елементів розробленої інформаційної технології аналізу динаміки захворюваності була обчислювальна технологія прогнозування показників захворюваності, які являють собою часові ряди вигляду

$$\{x_t; t = \overline{1, n}\},$$

де x_t – значення первинної інвалідності внаслідок патології x , зафіксоване у t -му році;

n – кількість років, упродовж яких проводився моніторинг захворюваності підлітків.

За результатами аналізу функціонування моніторингу захворюваності дітей в Україні прогнозування проводилося за короткими часовими рядами. З огляду на це, в основу розробленої обчислювальної технології прогнозування покладено адаптивні методи короткострокового прогнозування [6, 8]. Адаптивні методи прогнозування базуються на принципі експоненціального згладжування, яке враховує ступінь старіння інформації і за рахунок адаптації до змін у досліджуваному ряді дозволяє одержувати до-

сить точні оцінки майбутніх значень, але не більше, ніж на три кроки вперед [6, 8].

З метою вибору найбільш адекватної адаптивної моделі прогнозування було проведено попереднє дослідження часових рядів показників захворюваності на основі критеріїв випадковості та візуального аналізу рядів [6, 8]. Аналіз результатів дослідження засвідчив наявність лінійних трендів у часових рядах, що обґрунтувало вибір моделей лінійного зростання Хольта, Брауна і Бокса-Дженкінса. В основі цих моделей лежить гіпотеза про те, що прогноз можна отримати згідно з формулою:

$$\hat{x}_\tau(t) = \hat{a}_{1,t} + \hat{a}_{2,t}\tau,$$

де $\hat{x}_\tau(t)$ – прогноз на τ кроків уперед, зроблений у t -му році;
 $\hat{a}_{1,t}$, $\hat{a}_{2,t}$ – оцінки коефіцієнтів адаптивної моделі.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз даних захворюваності та поширеності хвороб серед дітей в Україні за 2004-2008 роки, розроблені й використані методи середньострокового й довгострокового прогнозування, що були проведені нами раніше [7], свідчили про можливість зростання в дітей (віком від 0 до 17 років) показників поширеності усіх хвороб: хвороб крові, кровотворних органів і окремих порушень із залученням імунного механізму (анемій, зокрема залізодефіцитних анемій); цукрового діабету (інсулінозалежного цукрового діабету) та ожиріння; хвороб нервової системи (вегетосудинної дистонії); хвороб ока та придаткового апарату (серед них міопії); хвороб органів дихання (серед них гострих фарингіту, тонзиліту, ларингіту, трахеїту, хронічних хвороб мигдаликів та аденоїдів, ларингіту та ларинготрахеїту); хвороб органів травлення (серед них гастриту і дуоденіту, функціональних розладів шлунка, хвороб підшлункової залози); вагітності, пологів та післяпологового періоду; вроджених аномалій (вад розвитку), деформацій і хромосомних порушень; інших хвороб серця; хвороб шкіри та підшкірної клітковини; розладів менструацій.

За розрахунковими даними передбачалось зростання захворюваності дітей в Україні від усіх хвороб: хвороб крові, кровотворних органів і окремих порушень із залученням імунного механізму (з них анемій, зокрема залізодефіцитних анемій); хвороб нервової системи (серед них вегетосудинної дистонії); хвороб ока та придаткового апарату, вуха та соскоподібного відростку; органів дихання (серед них гострого фарингіту та тонзиліту, алергічного риніту, хронічного

ларингіту, ларинготрахеїту); хвороб органів травлення (серед них гастриту, функціональних розладів шлунка, хвороб підшлункової залози); хвороб шкіри та підшкірної клітковини; ожиріння; есенціальної артеріальної гіпертензії та інших хвороб серця; розладів менструацій, вагітності, пологів та післяпологового періоду.

Дані статистичної звітності, отримані у 2015 році [11], свідчать, що серед дітей протягом цього періоду поширеність усіх хвороб зросла на 11,96% (з 17037,06 до 19074,5 на 10 тис. населення), захворюваність – на 54,15% (з 9444,78 до 14558,7 на 10 тис. населення) (табл. 1 і табл. 2). Поширеність усіх хвороб дітей збільшилась за рахунок зростання деяких інфекційних та паразитарних хвороб (на 31,35%); хвороб крові, кровотворних органів і окремих порушень із залученням імунного механізму (на 116,31%), серед них анемії (на 127,50%), зокрема залізодефіцитних (на 93,21%); хвороб вуха та соскоподібного відростка (на 43,33%); хвороб органів дихання (на 92,54%), серед них гострих фарингіту й тонзиліту (на 22,64%), пневмоній (на 62,33%), алергічного риніту (на 50,95%); функціональних розладів шлунка (на 31,92%), хвороб підшлункової залози (на 50,62%); хвороб шкіри та підшкірної клітковини (на 5,14%); інфекцій нирок (на 4,57%); вроджених аномалій, деформацій і хромосомних порушень (на 74,09%).

Тобто найбільші темпи зростання поширеності хвороб дітей в Україні протягом 2008-2015 років спостерігались щодо анемії, хвороб крові і кровотворних органів і органів дихання, алергічного риніту, вроджених аномалій, деформацій і хромосомних порушень. За класами хвороб, найвищі рангові місця за їх поширеністю серед дітей в 2015 році посідали хвороби органів дихання (10722,9) і травлення (1267,7), ока та додаткового апарату (872,9), нижчі – розлади психіки та поведінки (235,5), хвороби крові, кровотворних органів і окремих порушень із залученням імунного механізму (308,2), вроджені аномалії, деформації і хромосомні порушення (313,5 на 10 тис. населення).

Дані статистичної звітності, отримані у 2015 році [11], свідчать, що серед дітей протягом цього періоду захворюваність зросла внаслідок деяких інфекційних та паразитарних хвороб (на 33,94%), хвороб крові, кровотворних органів і окремих порушень із залученням імунного механізму (на 135,14%), серед них анемії (на 133,98%), зокрема залізодефіцитних (на 91,39%); цукрового діабету (на 47,54%), зокрема інсулінозалежного цукрового діабету (на 63,46%); хвороб ока та додаткового апарату (на 4,58%); хвороб вуха та

соскоподібного відростка (на 68,11%); хвороб органів дихання (на 108,46%), серед них гострого фарингіту та гострого тонзиліту (на 22,64%), пневмоній (на 62,33%), алергічного риніту (на 101,21%), хронічних хвороб мигдалин та аденоїдів (на 36,63%), бронхіальної астми (на 51,90%); хвороб органів травлення (на 11,32%), серед них функціональних розладів шлунка (на 38,83%), хвороб підшлункової залози (на 183,83%); хвороб шкіри та підшкірної клітковини (на 11,57%); хронічного пієлонефриту (на 14,69%), вроджених аномалій, деформацій і хромосомних порушень (на 235,05%).

Таким чином, найбільші темпи зростання захворюваності дітей в Україні протягом 2008-2015 років спостерігались щодо вроджених аномалій, деформацій і хромосомних порушень, хвороб підшлункової залози й крові, кровотворних органів і окремих порушень із залученням імунного механізму, органів дихання та анемії. За класами хвороб, найвищі рангові місця щодо захворюваності дітей в 2015 році посідали хвороби органів дихання (10012,5), шкіри та підшкірної клітковини (756,7), органів травлення (494,7), нижчі – вроджені аномалії, деформації і хромосомні порушення (71,7), хвороби системи кровообігу (80,8), розлади психіки та поведінки (24,3 на 10 тис. населення).

Запропонований підхід до аналізу динаміки захворюваності дітей дає можливість не тільки узагальнити дані щодо захворюваності за тривалий проміжок часу; встановити провідні тенденції за вказаний термін; оцінити ризик зростання захворюваності внаслідок різної патології, а й моделювати дані захворюваності на певний проміжок часу. Все це необхідно для подальшого удосконалення організаційно-методичної роботи лікарів та розробки цілеспрямованих заходів з профілактики та зниження захворюваності підростаючого населення України.

Перспективами подальших досліджень проблем здоров'я підростаючого покоління є розробка моделі моніторингу захворюваності дітей в Україні з визначенням переліку показників, що відстежуються, джерел інформації та її періодичності, рівнів спостереження, програмного забезпечення для інформаційної підтримки функціонування системи охорони здоров'я. Для вивчення багатофакторних залежних тенденцій захворюваності населення України необхідно використовувати методи математичної статистики, враховуючи при цьому неоднозначність соціально-економічних, демографічних, індустріальних, політичних та інших особливостей розвитку регіонів.

Розповсюдженість хвороб серед дітей (від 0 до 17 років включно) по Україні за 2004-2008 роки, середньостроковий прогноз і за 2015 рік

Найменування класів і окремих хвороб	У середньому 2004-2008 рр. на 10 тис. населення	Середньо- строковий прогноз	У 2015 р. на 10 тис. населення
Усі хвороби	17037,06	23659,10	19074,5
Деякі інфекційні та паразитарні хвороби	426,58	593,88	560,3
Новоутворення	98,92	122,68	78,3
Хвор. крові, кровот. орг. і окр. поруш. із залуч. імунн. механ.	142,48	289,77	308,2
серед них анемії	130,24	270,72	296,3
у тому числі залізодефіцитні	113,92	238,66	220,1
Хвороби ендокр.сист., розлади харч., поруш. обміну речовин	1293,22	1937,71	442,5
з них дифузний зоб 1 ступеня	769,12	1198,47	127,7
дифузний зоб 2-3 ступенів	90,00	131,34	24,6
цукровий діабет	16,18	23,89	13,8
у тому числі інсулінозалежний цукровий діабет	14,94	23,86	13,7
ожиріння	139,02	285,69	101,8
Розлади психіки та поведінки	461,06	203,84	235,5
Хвороби нервової системи	1003,82	1307,88	622,4
серед них вегетосудинна дистонія	708,92	957,92	122,6
Хвороби ока та придаткового апарату	1296,60	1864,21	872,9
серед них міопія	538,88	805,30	224,9
Хвороби вуха та соскоподібного відростка	366,28	368,24	525,0
Хвороби системи кровообігу	555,64	638,81	343,4
серед них хронічні ревматичні хвороби серця	20,58	-2,12	1,4
есенціальна гіпертензія	18,24	24,16	4,1
Хвороби органів дихання	5569,18	8249,18	10722,9
серед них гострий фарингіт та гострий тонзиліт	335,46	580,95	411,4
пневмонії	40,72	43,35	66,1
алергічний риніт	65,52	85,75	98,9
хронічні хвороби мигдалин та аденоїдів	452,18	698,58	371,3
бронхіт хронічний	42,20	-17,03	3,3
інші хронічні обструктивні хвороби легень	3,36	-1,40	0,1
бронхіальна астма	89,06	60,05	65,0
Хвороби органів травлення	1701,84	2477,15	1267,7
У тому числі виразка шлунка та 12-палої кишки	42,98	9,62	10,3
гастрит та дуоденіт	564,16	737,17	245,4
функціональні розлади шлунка	41,92	93,59	55,3
холецистит, холангіт	231,76	278,97	39,5
хвороби підшлункової залози	28,68	52,09	43,2
Хвороби шкіри та підшкірної клітковини	813,36	1094,03	855,2
Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини	1568,02	1403,77	742,5
серед них ревматоїдний артрит та інші запальні поліартропатії	19,20	17,29	2,8
у тому числі ревматоїдний артрит	6,54	2,99	4,4
ураження міжхребцевих дисків шийного та інших відділів	12,00	2,08	0,6
Хвороби сечостатевої системи	834,04	2141,82	618,5
у тому числі інфекції нирок	120,78	232,83	126,3
хронічний пієлонефрит	94,10	167,95	99,2
розлади менструацій	563,22	751,94	88,4
Вроджені аномалії, деформації і хромосомні порушення	180,08	245,99	313,5
Травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх причин	520,60	217,54	487,0

Кількість випадків захворювань серед дітей (від 0 до 17 років включно) по Україні за 2004-2008 роки, середньостроковий прогноз і за 2015 рік

Найменування класів і окремих хвороб	У середньому в 2004-2008 рр. на 10 тис. населення	Середньо- строковий прогноз	У 2015 р на 10 тис. населення
Усі хвороби	9444,78	13348,54	14558,7
Деякі інфекційні та паразитарні хвороби	338,06	460,87	452,8
Новоутворення	43,54	43,84	39,1
Хвор. крові, кровот. орг. і окр. поруш. із залуч. імунн. механ.	59,54	120,37	140,0
серед них анемії	57,24	117,35	133,6
у тому числі залізодефіцитні	51,10	108,32	97,8
Хвороби ендокр.сист., розладу харч., поруш. обміну речовин	258,92	337,47	144,6
серед них дифузний зоб 1 ступеня	136,26	184,79	28,1
дифузний зоб 2-3 ступенів	14,32	16,01	4,0
цукровий діабет	1,22	0,70	1,8
у тому числі інсулінозалежний цукровий діабет	1,04	0,78	1,7
ожиріння	29,46	58,56	24,8
Розлади психіки та поведінки	67,64	32,05	24,3
Хвороби нервової системи	282,28	362,60	249,5
серед них вегетосудинна дистонія	199,54	247,32	34,6
Хвороби ока та додаткового апарату	403,14	590,04	421,6
серед них міопія	90,10	131,55	63,2
Хвороби вуха та соскоподібного відростка	284,40	312,54	478,1
Хвороби системи кровообігу	148,00	125,52	80,8
серед них хронічні ревматичні хвороби серця	1,54	-0,65	0,1
есенціальна гіпертензія	6,08	7,54	1,3
Хвороби органів дихання	4803,08	7262,22	10012,5
серед них гострий фарингіт та гострий тонзиліт	335,46	580,95	411,4
пневмонії	40,72	43,35	66,1
алергічний риніт	23,16	27,53	46,6
хронічні хвороби мигдалини та аденоїдів	111,10	142,19	151,8
бронхіт хронічний	7,12	-3,24	0,5
інші хронічні обструктивні хвороби легень	0,80	-0,52	*
бронхіальна астма	4,74	0,57	7,2
Хвороби органів травлення	444,38	583,70	494,7
У тому числі виразка шлунка та 12-палої кишки	9,92	-0,36	2,6
гастрит та дуоденіт	110,60	121,74	60,2
функціональні розлади шлунка	27,30	68,11	37,9
холецистит, холангіт	32,22	33,44	8,4
хвороби підшлункової залози	5,32	8,57	15,1
Хвороби шкіри та підшкірної клітковини	678,24	942,36	756,7
Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини	512,74	367,19	318,4
серед них ревматоїдний артрит та інші запальні поліартропатії	4,96	3,52	0,8
у тому числі ревматоїдний артрит	0,76	0,40	0,8
ураження міжхребцевих дисків шийного та інших відділів	4,88	-0,75	0,2
Хвороби сечостатевої системи	427,10	1108,24	335,6
у тому числі інфекції нирок	29,74	53,20	29,0
хронічний пієлонефрит	13,34	15,86	15,3
Вроджені аномалії, деформації і хромосомні порушення	21,40	14,48	71,7
Травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх причин	618,44	564,81	468,4

ВИСНОВКИ

1. В Україні протягом 2008-2015 років найбільші темпи зростання поширеності хвороб дітей спостерігались щодо анемії, хвороб крові і кровотворних органів і органів дихання і травлення, алергічного риніту, вроджених аномалій, деформацій і хромосомних порушень, а захворюваності дітей – щодо вроджених аномалій, деформацій і хромосомних порушень, хвороб підшлункової залози й крові, кровотворних органів, органів дихання та анемії. Це призвело до того, що у 2015 році самими поширеними серед дітей були хвороби органів дихання й травлення, ока та придаткового апарату; а за захворюваністю – хвороби органів

дихання, шкіри та підшкірної клітковини, органів травлення.

2. Розробка інформаційних технологій аналізу динаміки здоров'я дитячого населення дає можливість не лише узагальнювати дані щодо захворюваності за тривалий проміжок часу, встановлювати провідні тенденції за вказаний термін, оцінювати ризик зростання захворюваності внаслідок різної патології, а й моделювати дані захворюваності на певний проміжок часу. Все це необхідно для подальшого удосконалення організаційно-методичної роботи лікарів та розробки цілеспрямованих заходів з профілактики та зниження захворюваності дітей та підлітків України.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Донозологічні показники здоров'я дітей промислових територій / Є.М. Білецька, Т.Д. Землякова, Т.А. Головкова [та ін.] // *Наук. вісник Нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця*. – 2010. – № 27. – С. 162–163.

2. Дудіна О.О. Ситуаційний аналіз стану здоров'я дитячого населення / О.О. Дудіна, А.В. Терещенко // *Вісник соц. гігієни та організації охорони здоров'я України*. – 2014. – №2(60). – С. 49–57.

3. Европейская стратегия «Здоровье и развитие подростков». – Копенгаген :ЕРБ ВОЗ, 2005. – 23 с.

4. Здоровые дети – лучшая инвестиция в будущее [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.100spravok.ru/100Spravok/Article.aspx?ID=332. – Название с экрана.

5. Інформаційна технологія аналізу динаміки інвалідності / М.К. Хобзей, А.В. Іпатов, І.В. Дроздова [та ін.]. – Дніпропетровск: Пороги, 2012. – 269 с.

6. Кендалл М. Многомерный статистический анализ и временные ряды / М. Кендалл, А. Стьюарт. – Москва : Наука, 1976. – 736 с.

7. Критеріальне значення соціально-гігієнічних чинників та умов навчання у формуванні здоров'я підлітків загальноосвітніх навчальних закладів у сучасних умовах: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра. мед. наук : спец. 14.02.01 “Гігієна та професійна патологія” / С.А. Щудро. – Київ, 2011. – 37 с.

8. Лукашин Ю.П. Адаптивные методы краткосрочного прогнозирования временных рядов: учеб.

пособие / Ю.П. Лукашин. – Москва: Финансы и статистика, 2003. – 416 с.

9. Людський розвиток в Україні: трансформація рівня життя та регіональні диспропорції (колективна монографія) / відпов. за випуск Л.М. Черенько, О.В. Макарова; за ред. Е. М. Лібанової. – У 2-х т. – Київ: Ін-т демографії та соц. досліджень ім. М.В. Птухи НАН України, 2012. – 436 с.

10. Панчишин Н.Я. Захворюваність дитячого населення України та чинники, які впливають на здоров'я дітей / Н.Я. Панчишин, В.Л. Смірнова, О.Я. Галицька-Хархаліс // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. – 2011. – № 2. – С. 131–132.

11. Статистика захворюваності дітей в Україні. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/statreports.html>. – Назва з екрану

12. Strong M.A. The effects of adult mortality on infant and child mortality. Unpublished paper presented at the Committee on Population Workshop on the Consequences of Pregnancy, Maternal Morbidity and Mortality for Women, their Families and Society / M.A. Strong. – Washington: DC. – [Electronic resource]. – Access mode: http://www.nap.edu/openbook.php?record_id. – Title from screen.

13. United Nations Secretary-General Ban Ki-moon. Global Strategy for women's and children's health. – New York: United Nations, 2010. – [Electronic resource]. – Access mode: http://www.un.org/sg/hf/Global_StrategyEN.pdf [accessed 10 October, 2011]. – Title from screen.

REFERENCES

1. Biletska EM, Zemlakova TD, Golovkova TA, et al. [Donosologic indicators of children's health of industrial areas]. *Nauk. Visnic Natsionalnogo medicnogo universitetu im. O.O. Bogomoltsa*. 2010;27:162-3. Ukrainian.

2. Dudina OO, Terechenko AV. [Situation analysis of children's health]. *Visnic sotsialnoyi gigiyeni ta organizatsiyi oхoroni zdorovya Ukraini*. 2014;2:49-57. Ukrainian.

3. [European strategy "Adolescent health and development"]. Kopenhagen: ERB VOZ, 2005;23. Russian.

4. [Healthy children - the best investment in the future]. Available from: <http://www.100spravok.ru/100Spravok/Article.aspx?ID=332>. Russian.

5. Chobzey MK, Ipatov AV, Drozdova IV, et al. [Information technology analysis of dynamics of disability]. Porogi, 2012;269. Ukrainian.

6. Kendall M, Stuart A. [Multivariate statistical analysis and time series]. Moskva. Nauka, 1976; 736. Russian.
7. Shudro SA. [Criterion significance of social and hygienic factors and learning environment in formation of the health of adolescents of secondary schools in modern conditions: Author. Dis. on competition of Doctor of Medical sciences. Sciences specials. 14.02.01 "Hygiene and professional pathology"]. K, 2011; 37. Ukrainian.
8. Lukaschin UP. [Adaptive methods of short-term time series forecasting: Textbook]. Moskva, 2003; 416. Russian.
9. Cherenko LM, Makarova OV. [Human development in Ukraine: the transformation of living standards and regional disparities (collective monograph)]. K. Instytut demografii' ta soc. doslidzhen' im. M.V. Ptuhy; NAN Ukrainy, 2012; 436. Ukrainian.
10. Panchishin NY, Smirnova VL, Galitskaya-Xarxalis OY. [The incidence of child population of Ukraine and factors that affect children's health]. Aktual'ni pytannja pediatrii, akusherstva ta ginekologii, 2011; 2: 131-2. Russian.
11. [Statistics incidence of children in Ukraine]. Available from: <http://medstat.gov.ua/ukr/statreports.html> Ukrainian.
12. Strong MA. The effects of adult mortality on infant and child mortality. Unpublished paper presented at the Committee on Population Workshop on the Consequences of Pregnancy, Maternal Morbidity and Mortality for Women, their Families and Society. Washington: DC. Available from: http://www.nap.edu/openbook.php?record_id
13. United Nations Secretary-General Ban Ki-moon. Global Strategy for women's and children's health. New York: United Nations, 2010. Available from: http://www.un.org/sg/hf/Global_StrategyEN.pdf

Стаття надійшла до редакції
10.10.2016



УДК 616-089.888.61:616.342-007.251-036

М.К. Чекан *,
Т.О. Лоскутова,
О.В. Фомичова *

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ З ПЕРФОРАЦІЄЮ У ПОРОДІЛЛІ ПІСЛЯ ПЛАНОВОГО КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра акушерства та гінекології
(зав. – д. мед. н., проф. В.О. Потапов)
вул. Дзержинського, 9, Дніпро, 49044, Україна
КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний центр
матері та дитини ім. проф. М.Ф.Руднева» ДОР» *
пологове відділення
(гол. лікар – д. мед. н., І.О. Македонський)
пр. Пушкіна, 26, Дніпро, 49006, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Obstetrics and Gynecology
Dzerzhinsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: loskutovata@gmail.com
CI «Dnipropetrovsk Specialized Clinical Center
of Mother and Child named after Prof. M.F. Rudnyev» DRC» *
Maternity unit
Pushkin Av., 26, Dnipro, 49006, Ukraine
e-mail: checkanmk@gmail.com

Ключові слова: вагітність, пологи, кесарів розтин, виразкова хвороба, дванадцятипала кишка, перфорація
Key words: pregnancy, childbirth, cesarean section, peptic ulcer, duodenum, perforation

Реферат. Клинический случай язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с перфорацией у роженицы после планового кесаревого сечения. Чекан М.К., Лоскутова Т.А., Фомичова Е.В. Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки с перфорацией - тяжелое, угрожающее смертью осложнение язвенной болезни, особенно у беременных или в послеродовом периоде. Возникновение данного осложнения в послеродовом периоде является частой причиной поздней постановки диагноза, запоздалого хирургического лечения и неблагоприятного исхода для пациентки. Существует несколько проблем, способствующих поздней диагностике прободной язвы: редкость заболевания, трудности в выявлении типичных признаков, ригидность мышц передней брюшной стенки и определения локализации боли в животе из-за растяжения брюшной стенки беременной маткой, болевой синдром вследствие кесарева сечения, отсутствие соответствующего язвенного анамнеза, молодой возраст больных, необычное течение заболевания. Жалобы и клинические проявления часто расцениваются врачами как осложнения проведенной акушерской операции, что ведет к поздней диагностике. В статье приведено описание клинического случая язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с перфорацией, которая возникла на вторые сутки после планового кесарева сечения, как редкого, но угрожающего жизни женщины осложнения. Пациентке была выполнена верхне-срединная лапаротомия с ушиванием перфорационного отверстия и дренированием брюшной полости. Следует отметить, что, несмотря на то, что осложнения язвенной болезни – редкое явление среди рожениц, следует при сборе анамнеза особое внимание обращать на информацию, которая может свидетельствовать о наличии нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. В случаях неблагоприятного течения послеоперационного периода после абдоминальных родов не следует исключать возможность развития острой хирургической патологии.

Abstract. Clinical case of duodenal ulcer with perforation in a woman after a planned cesarean section. Chekan M.K., Loskutova T.A., Fomicheva Ye.V. Gastric or duodenal ulcer with perforation - a heavy, death threatening, complication of peptic ulcer disease, especially in pregnant or postpartum. The occurrence of this complication in the postpartum period is a common cause of late diagnosis, delayed surgical treatment and poor outcome for the patient. There are several problems that contribute to the late diagnosis of perforated ulcer: rare incidence, difficulty in identifying common signs, stiff muscles of the anterior abdominal wall and localization of pain in the stomach due to abdominal extension by a pregnant uterus, pain due to caesarean section, absence of ulcer history, the young age of patients, an unusual course of the disease. Complaints and clinical presentation are often regarded by physicians as complications of carried out obstetric surgery, which leads to late diagnosis. The paper describes a clinical case of duodenal ulcer with perforation, which occurred on the second day after a planned caesarean section, as a rare but life

threatening complications. The patient underwent laparotomy with suturing of the perforation and drainage of the abdominal cavity. It should be noted that, despite the fact that complications of peptic ulcer disease is a rare phenomenon among women in labor, it should be in anamnesis taking to pay special attention to information that may indicate the presence of disorders of the diseases of gastrointestinal tract. In case of unfavorable postoperative course after abdominal labor an acute surgical pathology should not be excluded.

Останнім часом спостерігається зростання захворюваності на виразкову хворобу (ВХ) в жінок. Це зростання зумовлене насамперед збільшенням стресових впливів, зростаючою частотою сімейної невлаштованості, соціальної активності жінок. Значення нервово-психічних чинників походження ВХ у жінок є більш високим, ніж у чоловіків [2].

Виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки (ВХ ДПК) з перфорацією – тяжке, загрожуюче смертю ускладнення виразкової хвороби, яке призводить до виникнення з'єднання між просвітом шлунково-кишкового тракту і черевної порожнини. В результаті цього, під впливом хімічних, фізичних і бактеріальних подразників, розвивається перитоніт. Перфорація може виникнути як на тлі гострої виразки, так і стати ускладненням довгострокової виразкової хвороби.

ВХ більше притаманна чоловікам, жінки хворіють у 3-10 разів рідше. Ще рідше ВХ загострюється під час вагітності, а тим більше ускладнюється перфорацією. Встановлено, що у 80–85% жінок під час вагітності спостерігається ремісія ВХ, і захворювання істотно не впливає на результат вагітності, а розвиток гострих виразок при вагітності зустрічається вкрай рідко [2]. Цей факт пояснюється благотворним впливом вагітності на перебіг захворювання. У вагітних відбувається зниження вироблення соляної кислоти, збільшується слизоутворення, змінюється гормональний фон (гіперпродукція статевих гормонів посилює регенераторні процеси в органах травлення, поліпшується їх кровопостачання), спостерігається гіпотонія внутрішніх органів і зниження частоти спастичних станів.

Згідно з літературними даними, ВХ ДПК з перфорацією – досить рідкісне явище під час вагітності і в післяпологовому періоді. Вперше подібний випадок був описаний G. W Anderson у 1942 році [3]. У 29-річної жінки через кілька годин після закінчення пологів виник різкий абдомінальний біль. Згодом вона померла від септичного шоку, який був зумовлений перфорацією виразки 12-палої кишки. У 1962 році Paul et all. [6] описав 14 випадків перфоративної виразки 12-палої кишки, асоційованих з вагітністю, 100% з яких закінчилися летальним результатом.

Згідно з [4], ВХ ДПК з перфорацією однаково часто зустрічається як після вагінальних пологів, так і після абдомінальних. Після кесаревого розтину перфорація зазвичай виникає протягом перших кількох днів [5, 7]. ВХ ДПК з перфорацією в післяпологовому періоді є частою причиною як пізньої постановки діагнозу, так і запізненого хірургічного лікування. Існує кілька проблем у діагностиці перфоративної виразки в жінок після кесаревого розтину. По-перше: в ранньому післяопераційному періоді абдомінальні симптоми можуть інтерпретуватися як наслідки кесаревого розтину. Встановлено, що неспецифічний абдомінальний біль має місце в 98% і 92% першо- і повторнонароджуючих відповідно [4]. По-друге: пізня діагностика перфорації виразки зумовлена тим, що причину абдомінального болю пов'язують з типовими акушерськими ускладненнями після кесаревого розтину. Найбільш частим можливим діагнозом є кишкова непрохідність і післяпологовий сепсис. По-третє: у 60% пацієток пневмоперитонеум зберігається протягом 1-24 днів після пологів, що значно ускладнює діагностику [4] ВХ, оскільки рентгенологічний метод є одним з основних у діагностиці перфоративної виразки. Крім того, клінічні прояви ВХ з перфорацією в післяпологовому періоді мають деякі особливості. Н.А. Гайструк [1] описав особливості перфорації виразки шлунка та ДПК у післяпологовий період: симптоми хвороби не виражені, діагностика вкрай утруднена. Початок захворювання менше клінічно виражений і не супроводжується «кінджальним» болем. Через надмірне розтягнення передньої черевної стінки напруження м'язів нечітке, симптоми подразнення очеревини важко визначаються [1,2].

Таким чином, фактори, що сприяють пізній діагностиці перфорованої виразки ДПК, включають: рідкість захворювання, труднощі у виявленні типових ознак, ригідність м'язів передньої черевної стінки і визначення локалізації болю в животі через розтягнення черевної стінки вагітною маткою, відсутність відповідного виразкового анамнезу, молодий вік хворих, незвичайний перебіг захворювання [1,8].

Відомо, що ризик летального результату при перфорації виразки подвоюється кожні 6 годин з моменту перфорації, а через 24 години досягає

60%. Основною причиною загибелі пацієнток є сепсис [2]. Материнська смертність досягає 16%, а перинатальна – 10% [2]. Лікування ВХ ДПК з перфорацією хірургічне, проводиться лапаротомія з ушиванням перфоративного отвору, санацією та дренажуванням черевної порожнини. Прогноз сприятливий у разі ранньої діагностики та своєчасного оперативного лікування до моменту розвитку розлитого перитоніту.

Метою цієї статті є опис клінічного випадку виразкової хвороби дванадцятипалої кишки з перфорацією як рідкісного, але загрозливого життю жінки ускладнення.

Клінічний випадок. Хвора К., 18 років, 11.01.2016 надійшла до пологового відділення Дніпропетровського спеціалізованого клінічного медичного центру матері та дитини (ДСКМЦМР) ім. проф. М.Ф. Руднева для планового кесаревого розтину з приводу вродженої вади розвитку (ВВР) плода - гастрошизис. З приводу цієї вагітності спостерігалась з 18 тижнів у ЦРЛ смт. Синельникове Дніпропетровської області. В анамнезі захворювань шлунково-кишкового тракту не встановлено, але при бесіді з пацієнткою і її родичами було встановлено, що протягом 2 років і під час вагітності пацієнтку турбували болі в ділянці шлунка, проте додатково не обстежувалась, до лікаря-гастроентеролога не зверталася. Мало місто постійне нерациональне харчування (чіпси, солоні горішки, сухарики). З сімейного анамнезу відомо, що в бабусі пацієнтки друга вагітність ускладнилася розвитком ВВР плода (гастрошизис). Ця вагітність у пацієнтки перша. Діагноз ВВР плода, гастрошизис встановлений у терміні 17-18 тижнів у Криворізькому спеціалізованому міжобласному центрі медичної генетики та пренатальної діагностики. У цьому ж терміні був проведений пренатальний консилиум, згідно з яким прогноз був визначений як умовно сприятливий за умови розродження шляхом операції кесаревого розтину в пологовому відділенні ДСКМЦМР. Перебіг вагітності ускладнився гострим трахеобронхітом у терміні 26-28 тижнів, з приводу чого перебувала на стаціонарному лікуванні в пологовому відділенні ДСКМЦМР.

До операції кесаревого розтину пацієнтка була повністю обстежена згідно з вимогами наказу МОЗ України № 977 від 27.12.11 «Клінічний протокол з акушерської допомоги «Кесарів розтин». Плановий кесарів розтин проводився в терміні 38 тижнів комплексною бригадою за участю акушерів-гінекологів та дитячих хірургів. 12.01.2016 о 12.16 народилася дівчинка вагою 2

400 г, зростом 48 см. Оцінка стану новонародженої за шкалою Апгар - 7-8 балів. У новонародженої встановлено наявність дефекту передньої черевної стінки, з евентерацією близько 15 см товстого і 20 см тонкого кишечника плоду. Відразу після вилучення дитина була переведена в хірургічне відділення медичного закладу та прооперована у віці 1 день. Була проведена операція одномоментної ліквідації гастрошизису з успішним результатом.

Кесарів розтин проводився на тлі спінальної анестезії. Доступ через розріз передньої черевної стінки по Пфанненштилю. Кесарів розтин за методом Гусакова без особливостей. Тривалість операції 42 хв. З операційної пацієнтка К. переведена у відділення інтенсивної терапії, а наступного дня в післяпологову палату пологового відділення.

Перша доба післяопераційного періоду перебігала без особливостей. Стан відповідав тяжкості перенесеного хірургічного втручання. Пацієнтка була активна, ходила, пила воду, приймала їжу (кефір, печені яблука, нежирний курячий бульйон). Лабораторні показники (загальний аналіз крові, коагулограма, нирково-печінковий комплекс, загальний аналіз сечі) без патологічних відхилень.

14.01.2016 (на другу добу після операції) о 13.00 пацієнтка поскаржилася на різкий біль в епігастральній ділянці, загальну слабкість. Гемодинаміка була стабільна. Артеріальний тиск - 120/80 мм рт. ст. на обох руках, пульс - 82 удари на хвилину. Температура тіла - 36,8°C. Частота дихання 20 в хвилину. При огляді живота симптомів подразнення очеревини не виявлено. Аускультативно - млява кишкова перистальтика. Призначено загальноклінічні аналізи крові й сечі, оглядова рентгенографія органів черевної порожнини, ЕКГ, консультація хірурга і терапевта. Очевидно, що саме в цей момент відбулась перфорація виразки. Стан пацієнтки стрімко погіршувався. Біль поширився по всьому животу, мав постійний характер, був більш виражений у верхніх відділах черевної порожнини з іррадіацією в праву ключицю. Пацієнтка намагалася прийняти вимушене положення тіла для полегшення свого стану, була неспокійна. При огляді органів черевної порожнини: живіт симетричний, м'який, обмежено бере участь в акті дихання, симптоми подразнення очеревини сумнівні. Симптоми Валя і Склярова негативні. При перкусії помірний тимпаніт у ділянці кишківника, в пологих місцях притуплення перкуторного звуку. Аускультативно - мляві кишкові шуми. При

півховому дослідженні визначалась хворобливність заднього склепіння піхви. На оглядовій рентгенограмі черевної порожнини виявлено повітря в черевній порожнині у вигляді „серпа” під куполом діафрагми, пневматоз тонкої і товстої кишки, що свідчило про наявність гострої хірургічної патології шлунково-кишкового тракту.

Дані лабораторних досліджень від 14.01.2016 о 14.00. Загальний аналіз крові: гемоглобін – 164 г/л; еритроцити - $5,01 \cdot 10^{12}$ /л; лейкоцити - $5,75 \cdot 10^9$ /л; тромбоцити – $335 \cdot 10^9$ /л; метаміелоцити - 2%; паличкоядерні нейтрофіли - 33%; сегментоядерні нейтрофіли - 49%; еозинофіли - 1%; лімфоцити - 13%; моноцити - 2%. Коагулограма: протромбіновий час - 10,4 с; протромбін по Квіку - 108,2%; МНО - 0,84; тромбіновий час - 11,2 с; АЧТГ - 28,3 с; фібриноген - 4,5 г/л. Біохімічний аналіз крові: білірубін загальний 11 мкмоль/л; білірубін прямий - 3 мкмоль/л; АЛТ - 0,6 ммоль/л; АСТ - 0,4 ммоль/л; креатинін – 93 мкмоль/л; загальний білок - 64 г/л., глюкоза - 3,0 ммоль/л. Загальний аналіз сечі: білок - 0,099 г/л; питома вага – 1,010; епітелій плоский - 5-6 клітин в полі зору; лейкоцити - 7-8 клітин в полі зору; еритроцити свіжі - 6-7 клітин в полі зору, змінені - 9-10 клітин в полі зору. ЕКГ від 14.01.2016 о 14.00 - синусова тахікардія.

Пацієнтці встановлений діагноз: післяопераційний період 2 доба, перитоніт неясної етіології. Показано термінове оперативне лікування.

14.01.2016 о 16.35 проведена верхне-середина лапаротомія. При розтині черевної порожнини виділилося близько 500 мл фіброзно-гнійного випоту. При ревізії органів черевної порожнини виявлено перфоративний отвір у ділянці цибулини 12-палої кишки розміром 15 на 15 мм. Проведено ушивання перфоративного отвору 12-палої кишки під контролем введеного в просвіт кишки інтубаційного тонкокишкового зонда. Операція завершена санацією і широким дрена-

ванням черевної порожнини. Можна констатувати, що в цьому випадку пацієнтка була прооперована в першу, хімічну стадію перитоніту, який розвивається при перфорації виразки.

У післяопераційному періоді проводилася збалансована антибактеріальна, аналгетична, інфузійно-трансфузійна, реологічна і антипаретична терапія, профілактика тромбоемболічних ускладнень. Пацієнтка отримувала збалансоване парентеральне харчування на тлі противиразкового лікування. На 5 добу був видалений інтубаційний зонд, пацієнтка перейшла на ентеральне харчування. На 11 добу післяопераційного періоду пацієнтка виписана з пологового відділення в задовільному стані та з рекомендаціями амбулаторного лікування в гастроентеролога.

ВИСНОВКИ

1. Нами було проаналізовано клінічний випадок, який підтверджує думку різних авторів про атипичний перебіг перфорації дванадцятипалої кишки в післяпологовий період, особливо після кесаревого розтину. Слід враховувати той факт, що будь-яке оперативне втручання є стресовим фактором, здатним загострити патологічні процеси, що латентно перебігають в організмі вагітної.

2. Незважаючи на те, що ускладнення виразкової хвороби – рідкісне явище серед вагітних, слід при зборі анамнезу звертати особливу увагу на інформацію, яка може прямо або опосередковано свідчити про наявність у жінки морфо-функціональних порушень з боку шлунково-кишкового тракту. При наявності подібної інформації необхідно проявляти велику діагностичну настороженість у випадках несприятливого перебігу післяопераційного періоду, з огляду на можливість розвитку у пацієнтки гострої хірургічної патології з боку органів ЖКТ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Клінічний випадок перфорації виразкової хвороби дванадцятипалої кишки в пізній післяпологовий період / М.В. Макаренко, Д.О. Говсеєв, Р.В. Протас, Р.М. Ворона // *Здоровье женщины*. – 2015. – № 9 (105). – С. 52-54.
2. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. – изд. 3-е – Москва: Триада, 2005. – 816 с.
3. Anderson G.W. / Pregnancy complicated by acute perforated peptic ulcer / G.W. Anderson // *Am. J. Obstet. Gynec.* – 1942. – Vol. 43. – P. 883.

4. Augustin G. Acute abdomen during pregnancy / G. Augustin. – Switzerland: Springer Inter. Publishing, 2014. – 572 p.
5. Engmise S. Perforated duodenal ulcer in the puerperium / S. Engmise, A. Oshowo, A. Kyei-Mensah // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2009. – Vol. 279. – P. 407-709.
6. Paul M. Perforated peptic ulcer in pregnancy with survival of mother and child: case report and review of the literature / M. Paul, W.L. Tew, R.L. Holliday // *Can. J. Surg.* – 1976. – Vol. 19, N 5. – P. 427-429.

7. Perforation of duodenal ulcer in the purperium – a case report / E. Uchikova, A. Uchikov, R. Terzhumanov [et al.] // *Akush. Ginekol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 53-54.

8. Spontaneous biliary tract perforations: an unusual

cause of peritonitis in pregnancy. Report of two cases and review of literature / N. Talwar, M. Andley, B. Ravi, A. Kumar // *World. J. Emerg. Surg.* - 2006. – P. 1-21 (doi: 10.1186/1749-7922-1-21).

REFERENCES

1. Makarenko MV, Govsev DO, Protas RV, Vorona RM. [Clinical case of perforation of duodenal ulcer in the late postpartum period]. *Zdorov'e zhenshchiny.* 2015;9(105):52-54. Ukrainian.

2. Shekhtman MM. [Guide on extragenital pathology in pregnant women]. 3rd ed. Moscow: Triada. 2005;816. Russian.

3. Anderson GW. Pregnancy complicated by acute perforated peptic ulcer. *Am J Obstet Gynec.* 1942;43:883.

4. Augustin G. Acute abdomen during pregnancy. *Springer.* 2014;572.

5. Engmise S, Oshowo A, Kyei-Mensah A. Perforated duodenal ulcer in the puerperium. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;279:407-9.

6. Paul M, Tew WL, Holliday RL. Perforated peptic ulcer in pregnancy with survival of mother and child: case report and review of the literature. *Can. J of Surg.* 1976;19(5):427-9.

7. Uchikova E, Uchikov A, Terzhumanov R. Perforation of duodenal ulcer in the purperium – a case report. *Akush Ginekol.* 2004;43:53-54.

8. Talwar N, Andley M, Ravi B, Kumar A. Spontaneous biliary tract perforations: an unusual cause of peritonitis in pregnancy. Report of two cases and review of literature. *World J Emerg Surg.* 2006;1:21. (doi: 10.1186/1749-7922-1-21).

Стаття надійшла до редакції
07.10.2016



УДК 613(092) ПАРАНЬКО М.М.

ПРОФЕСОР МИКОЛА МИХАЙЛОВИЧ ПАРАНЬКО
(до 85-річчя від дня народження)

8 жовтня 2016 року відсвяткував свій 85-річний ювілей Микола Михайлович Паранько – видатний вчений-гігієніст, профілактик, педагог та наставник, доктор медичних наук, професор.

Микола Михайлович народився 8 жовтня 1931 року в селі Покровське Синельниківського району Дніпропетровської області. У 1952 р. закінчив Дніпропетровську фельдшерсько-акушерську школу і до 1954 р. працював фельдшером у Західному регіоні України. У 1960 р. з відзнакою закінчив санітарно-гігієнічний факультет Дніпропетровського медичного інституту, де активно займався дослідницькою роботою у студентському науковому товаристві.

Ще під час навчання в інституті Микола Михайлович обрав профілактичну медицину справою свого життя, тісно поєднавши життєвий та професійний шлях із Криворізьким науководослідним інститутом гігієни праці і профзахворювань та Alma mater (Дніпропетровською медичною академією, в минулому – Дніпропетровським медичним інститутом). Після закінчення інституту втілював набуті знання у практичній медицині, присвятивши 14 років Криворізькому НДІ гігієни праці і профзахворювань, пройшовши шлях від молодшого наукового співробітника до керівника гігієнічного відділу. Під час роботи вдало поєднував практичну і наукову діяльність: у 1965 р. захистив кандидатську, а у 1972 р. – докторську дисертації, які були присвячені проблемам шуму та вібрації і їх впливу на організм працюючих у гірничорудній промисловості.

Проте згодом талановитий випускник повернувся у рідну Alma mater на науково-педагогічну ниву і з 1974 року по 1997 рік очолював кафедру загальної гігієни. Микола Михайлович, як умілий організатор, вимогливий та відповідальний керівник, видатний науковець, якому властиве вміння узагальнювати нове,



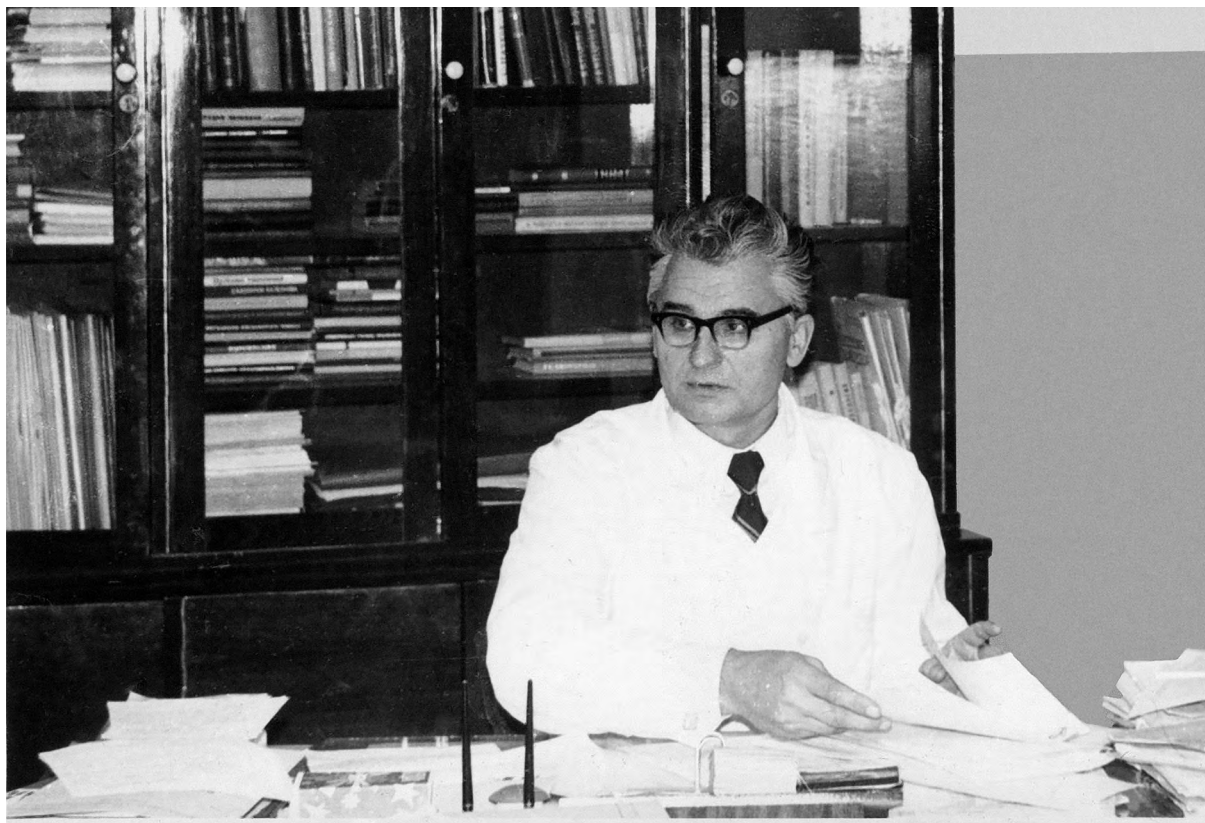
прогресивне в науці і техніці, виділяти ключові проблемні питання, сформував та розвинув новий науковий напрямок кафедри, присвячений проблемі комбінованої та сумісної дії фізичних та хімічних факторів на організм людини у виробничих умовах.

Микола Михайлович є автором понад 270 наукових та навчально-методичних праць, у тому числі 7 монографій, 3 винаходів, 18 раціоналізаторських пропозицій, 14 інформаційних листів, які з глибокою вдячністю у своїй повсякденній праці використовують науковці, лікарі, студенти. Під його керівництвом розроблені та за-

твержені 18 нормативних документів. Праці професора М.М. Паранька широко цитуються як вітчизняними, так і зарубіжними вченими.

Ювіляр брав активну участь у конференціях, симпозіумах, семінарах різного рівня, з'їздах гігієністів України, де виступав з доповідями у розгалуженому спектрі своїх наукових здобутків. Визначною рисою Миколи Михайловича є те, що він активно ділився з молодими науковцями здобутими досвідом і знаннями, що знайшло своє відображення у створеній ним науковій школі - під керівництвом Миколи Михайловича виконано та захищено 2 докторські та 11 кандидатських дисертацій.

Маючи багатий науковий та педагогічний досвід, М.М. Паранько виконував значну громадську роботу – впродовж 13 років очолював Центральну методичну комісію ДДМА, 12 років – комісію з охорони навколишнього середовища Придніпровського наукового центру АН України, 10 років – Дніпропетровське обласне товариство гігієністів та санітарних лікарів, 4 роки був членом експертної комісії ВАК України з профілактичних дисциплін, членом проблемної комісії МОЗ і АМН України «Гігієна праці та профзахворювання».



Професор М.М. Паранько



**Члени вченої ради санітарно-гігієнічного факультету ДМА, 70-і роки.
Нижній ряд (зліва-направо): професори Б.Л. Смолянський, М.Я. Шелюг, Г.І. Ляшок,
Г.Ф. Смельянова, М.Л. Горбунцова (декан), Г.Т. Чукмасова, В.І. Бичкова, М.М. Паранько, Я.Г. Ковров**

Його багатолітня праця на профілактичній ниві відзначена медалями «Відмінник освіти України», «Відмінник охорони здоров'я», «Ветеран праці», почесним званням «Заслужений працівник народної освіти України», багатьма

грамотами МОЗ України, Придніпровського наукового центру НАН України.

Колеги, друзі, учні щиро вітають ювіляра, бажають йому доброго здоров'я, щастя, творчої наснаги, успіхів у його благородних справах!

Колектив кафедри загальної гігієни ДЗ «ДМА»



УДК 616-053.2(092) МОКІЯ-СЕРБІНА С.О.

МОКІЯ-СЕРБІНА СВІТЛАНА ОЛЕКСІЇВНА

*«У чому сенс життя?
Служити людям та робити добро»
Аристотель*

11 червня 2016 року відзначила свій ювілейний день народження доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», лікар-педіатр вищої категорії, талановитий вчений і педагог Світлана Олексіївна Мокія-Сербіна.

С.О. Мокія-Сербіна народилась на Полтавщині в родині вчителів. Після закінчення середньої школи навчалась у Полтавському медичному училищі, яке закінчила з відзнакою і протягом року працювала медичною сестрою в Полтавській обласній лікарні. З 1964

року С.О. Мокія-Сербіна – студентка педіатричного факультету Дніпропетровського державного медичного інституту, який закінчила з відзнакою у 1970 році.

Перші роки трудової діяльності Світлани Олексіївни пройшли спочатку на Криворіжжі, а потім у Царичанській районній лікарні на посаді дільничного лікаря-педіатра. Під час навчання в клінічній ординатурі на кафедрі госпітальної педіатрії ДМІ (1974-1976 рр.), С.О. Мокія-Сербіна розпочинає науково-дослідницьку діяльність.

З 1976 року життя Світлани Олексіївни тісно пов'язане з рідним інститутом: її обрано за конкурсом на посаду асистента кафедри госпітальної педіатрії. Під керівництвом професора З.М. Жарикової в 1978 році вона успішно захищає кандидатську дисертацію за темою «Роль ателектаза и некоторые механизмы его развития при бронхолегочных заболеваниях у детей».

Подальша наукова діяльність С.О. Мокії пов'язана з вивченням проблеми бронхолегеневої патології у дітей.



У 1986 році Світлана Олексіївна стає доцентом кафедри госпітальної педіатрії Дніпропетровського медичного інституту. У 1990 році С.О. Мокія-Сербіна успішно захистила докторську дисертацію за темою «Клинико-патогенетическое обоснование профилактики и терапии бронхолегочных заболеваний у детей первого года жизни», а в 1991 році вона отримує наукове звання професора.

З вересня 1989 до серпня 2014 року Світлана Олексіївна обіймає посаду завідувачої кафедри педіатрії та клінічної лабораторної діагностики факультету післядипломної освіти. Під керівництвом професора С.О. Мокія-Сербіна виконано і захи-

щено 3 кандидатські дисертації, 2 готуються до захисту. Вона автор понад 350 наукових праць, монографії, понад 20 винаходів, 13 рацпропозицій, 7 навчально-методичних посібників, понад 10 методичних рекомендацій. Наукова діяльність С.О. Мокія-Сербіна в цей час спрямована на проблеми імунології, алергології, пульмонології дитячого віку.

Колектив кафедри брав участь у виконанні наукової екологічної програми Криворізького науково-дослідного інституту промислової медицини. Було розроблено критерії синдрому дезадаптації у дітей дошкільного віку, мешканців промислового регіону.

Під керівництвом Світлани Олексіївни на базі Криворізького дитячого пульмонологічного центру вивчається проблема вад розвитку бронхолегеневої системи. Особлива увага приділяється діагностиці гіпоплазії легень, розробляються програми лікування цієї патології. Результати своєї діяльності Світлана Олексіївна впроваджує в практику охорони здоров'я.

Професор С.О. Мокія-Сербіна – вимогливий, талановитий педагог. Її лекції завжди змістовні, наповнені новою інформацією, викликають жвавий інтерес у слухачів. Клінічні огляди, детальний розбір патологічної ситуації є прикладом педагогічної майстерності для молодих викладачів, інтернів та лікарів-курсантів.

Світлана Олексіївна – висококваліфікований лікар-педіатр, чуйний та доброзичливий до хворої дитини та батьків, її консультації в базових та позабазових дитячих лікувальних установах міста, по лінії санітарної авіації високо цінують лікарі за високий професіоналізм та практичну спрямованість.

З 1990 по 2004 рік Світлана Олексіївна обіймала посаду декана факультету післядипломної освіти Дніпропетровської медичної академії. На цій посаді проявились її здібності організатора, керівника. Це були непрості роки, пов'язані з вирішенням багатьох питань – від побуту курсантів і інтернів у гуртожитку до покращання матеріально-технічного забезпечення навчального процесу. Співробітники факультету знають Світлану Олексіївну як чуйну, щирю на допомогу, доброзичливу людину.

Криворізький факультет післядипломної освіти, керований Світланою Олексіївною, набув високої репутації серед лікарів різноманітних спеціальностей.

Професор С.О.Мокія-Сербіна – член правління Української асоціації дитячих пульмонологів, голова Криворізького відділу асоціації педіатрів, член Дніпропетровської та Криворізької атестаційних комісій, член наукової спеціалізованої ради за фахом «Педіатрія» Дніпропетровської

державної медичної академії МОЗ України та Інституту гастроентерології АМН України. Вона активний учасник роботи міжнародних конгресів, з'їздів дитячих лікарів, ініціатор класифікації бронхолегеневих захворювань у дітей.

С.О. Мокія-Сербіна є заслуженим професором Alpen Pharma Group та за плідну співпрацю, проведення наукових досліджень і вагомий внесок у формування здорової дитини нагороджена дипломом.

За плідну співпрацю з органами охорони здоров'я, вагомий внесок у післядипломну освіту та роботу лікувально-профілактичних установ м.Дніпропетровська, м.Дніпродзержинська С.О. Мокія-Сербіна нагороджена почесними грамотами МОЗ України, департаменту охорони здоров'я м. Дніпропетровська, ректорату Дніпропетровської медичної академії та нагрудними знаками «Сповідника Луки професора Войно-Ясенецького».

Високо оцінено внесок професора С.О. Мокія-Сербіна в охорону здоров'я м.Кривого Рогу. Вона нагороджена медалями «За заслуги перед містом» і визнана почесним громадянином міста.

Шановна Світлана Олексіївно!

Бажаємо Вам доброго здоров'я, творчого натхнення, професійних успіхів, щасливих днів в оточенні колег, друзів-однодумців, учнів та рідних.

*«Стояти в лаві тих, хто рятує людей...
від страждань; віддавати ідеї, все - молодість,
сили... Яка висока, яка щаслива доля!»*

А.П. Чехов

*Завідувач кафедру педіатрії, сімейної медицини та клінічної лабораторної діагностики
д. мед. н., доцент С.О. Шейко та колектив кафедри
Деканат факультету післядипломної освіти
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
Регіональний відділ асоціації педіатрів Дніпропетровської області*



УДК 616 (092) МЕЧНИКОВ И.И.:61 МЕДИЦИНА

Л.С. Семенова,
Е.В. Николаева*

ЗНАЧЕНИЕ НАУЧНОГО НАСЛЕДИЯ ИЛЬИ ИЛЬИЧА МЕЧНИКОВА ДЛЯ РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНЫ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»
кафедра социальной медицины, организации и управления здравоохранения
ул. Дзержинского, 9, Днепр, 49044, Украина
КУ «Верхнеднепровская ЦРБ» ДОС*
ул. Гагарина, 16, Верхнеднепровск, 51600, Днепропетровская область, Украина
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Social Medicine, Organization and Health Administration
Dzerzhinsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: lusiema777@gmail.com
CE «Verkhnedneprovsk CRH» DOS*
Gagarin Str, 16, Verkhnedneprovsk, 51600, Dnipropetrovsk region, Ukraine

Ключевые слова: Мечников, медицина, инфекция, старение
Key words: Mechnikov, medicine, infection, ageing

Реферат. Значения научного спадку И.И. Мечникова для розвитку медицини. Семенова Л.С., Николаева О.В. Илья Ильич Мечников – видатний вчений – зоолог, анатом, ембріолог, мікробіолог, паразитолог, патолог, бактеріолог, фізіолог, цитолог, імунолог. Він був винахідливим і майстерним біологом-експериментатором, творцем фагоцитарної теорії імунітету. У 1908 р. І.І. Мечникову спільно з апологетом гуморальної концепції імунітету Паулем Ерліхом присуджена Нобелівська премія з фізіології і медицини «За працю по теорії імунітету». У статті йдеться про життя і наукову діяльність великого вченого, значення його досліджень для сучасної медицини.

Abstract. Significance of Mechnikov's scientific inheritance for development of medicine. Semenova L.S., Nykolaeva E.V. Ilya Ilyich Mechnikov is an outstanding scientist, zoologist, anatomist, embryologist, microbiologist, parasitologist, pathologist, bacteriologist, physiologist, cytologist, and immunologist. He was a resourceful and skilful biologist-experimenter, the author of the phagocytic theory of immunity. In 1908 I.I. Mechnikov together with the apologist of the humoral concept of immunity Paul Ehrlich was awarded the Nobel Prize in physiology and medicine «for research in the theory of immunity». The paper tells about the life and research of this scientist, importance of his researches for modern medicine.

Илья Ильич Мечников (1845-1916) – известный биолог и патолог, зоолог и эмбриолог, создатель эволюционной эмбриологии, фагоцитарной теории иммунитета, основатель мировой геронтологии – оставил огромное научное наследие потомкам. Он родился в 1845 году в деревне Панасовке, что на Харьковщине, в семье гвардейского офицера. Способный, любознательный мальчик рано потянулся к науке и, блестяще окончив харьковскую гимназию, поступил в местный университет. Круг его научных интересов также определился довольно-таки быстро. Зоология, эволюция видов – вот что интересовало молодого ученого. Оказавшись стипендиатом министерства просвещения, Илья Мечников на два года уезжает в Италию. В Неаполе случай его сводит с Александром Онуфриевичем Ковалевским, также талантливым ученым-зоологом, основателем нового направления в науке – сравнительной эмбриологии.

Знакомство двух молодых ученых перешло в крепкую дружбу и многолетнее научное сотрудничество. Одна из их совместных работ была удостоена премии имени академика Бэра. Здесь, в Италии, Мечников знакомится и с другими замечательными соотечественниками, в частности с И.М. Сеченовым.

В научной деятельности И.И. Мечникова можно различить 2 периода: первый с 1862 г. по 1883 г., посвященный общебиологическим проблемам, и второй – с 1883 г. и до конца жизни Ильи Ильича, посвященный изучению патологии. Илья Ильич отмечал: «...свершился перелом в моей жизни – до этого зоолог, я сразу сделался патологом. Я попал на новую дорогу, которая сделалась главным содержанием моей последующей деятельности» [1].

В 1883 году И.И. Мечников сделал на съезде естествоиспытателей и врачей в Одессе доклад «О целебных силах организма». Последующие

25 лет жизни он посвятил развитию фагоцитарной теории иммунитета. Для этого он обратился к изучению воспалительных процессов, инфекционных заболеваний и их возбудителей — патогенных микроорганизмов.



Илья Ильич Мечников (1845-1916)

В 1886 году Илья Мечников в Одессе возглавил созданную им совместно с Н.Ф. Гамалеей первую в Украине и вторую в мире бактериологическую станцию, которая должна была заниматься изготовлением вакцин и прививок против бешенства, борьбой с саранчой и т.д. К работе ученый привлек группу молодых энтузиастов — Д.К. Заболотного, Л.А. Тарасевича, Н.Ф. Гамалею, ставших впоследствии известными микробиологами. Однако из-за препятствий, чинившихся ему официальными властями, И.И. Мечников отказался от заведования станцией. У него окончательно созрело решение покинуть Одессу и искать пристанище за границей. В 1887 г. И.И. Мечников выехал в Германию, а осенью 1888 г. по приглашению французского ученого Луи Пастера переехал в Париж и организовал в его институте лабораторию. Многолетнее пребывание в Пастеровском институте было для Ильи Мечникова периодом плодотворной работы и общего признания. Он был избран членом многих академий и научных сообществ, в том числе почетным членом Петер-

бургской АН (1902 г.), а в 1908 г., совместно с Паулем Эрлихом, получил Нобелевскую премию за работы по иммунитету. Уделяя главное внимание вопросам патологии, Илья Мечников создал в этот период цикл работ, посвященных микробиологии и эпидемиологии холеры, чумы, брюшного тифа, туберкулеза. Одним из направлений работы ученого было изучение брюшного тифа. Всего И.И. Мечниковым было опубликовано 7 статей об исследовании брюшного тифа и о вакцинации против этой болезни. Обобщая свои исследования и исследования других ученых, И.И. Мечников доказывает, что основным путем передачи инфекции является вода, продукты питания и бактерионосители, и провозглашает мероприятия предупреждения брюшного тифа.

«Для предохранения от него стоит избегать сырой воды и сырой пищи и не употреблять хотя бы и переваренных, но охлажденных без соблюдения чистоты кушаний» [2].

Среди других инфекционных болезней ученый большое значение уделял изучению сифилиса. Статья «Микробиология сифилиса» является наибольшей научной работой о сифилисе. Эта статья подводит итоги многолетних исследований И.И. Мечникова и других ученых с целью установления источника инфекции, мероприятий борьбы с ней. Илья Ильич Мечников подтвердил, что источником инфекции является *Spirochaeta pallida*, объяснил значение ее ранней диагностики для предупреждения распространения. Ученый считал необходимым проводить бактериологическое исследование: «... во всех случаях, даже в таких, где диагноз легко устанавливается путем обычного клинического исследования, бактериологическая диагностика является необходимой» [2].

В своем труде «Невосприимчивость в инфекционных болезнях» И.И. Мечников анализирует работы ученых, касающихся иммунитета, раскрывает механизм клеточного иммунитета, дает пути решения проблемы предупреждения инфекционных заболеваний путем проведения прививок.

«Часто ставили вопрос: может ли теоретическое изучение иммунитета быть полезным для исследования средств снабжения организма невосприимчивостью? Не надо забывать, что теория и практика часто идут рука об руку, но что иногда они совершенствуются, не слишком занимаясь друг другом. Так, первые предохранительные прививки против змеиных укусов, против оспы и повального воспаления легких рогатого скота – народные средства, очевидно,

выработанные без всякой теоретической мысли, но под влиянием чистейшего опыта. С другой стороны, теоретические исследования природы и происхождения ферментов привели к открытию вакцинирования микробами и их ядрами, оказавшего громадные услуги в практическом отношении» [3].

Одним из направлений работы И.И. Мечникова было изучение проблемы старения. Ученый рассматривал старение организма человека под углом дисгармонии, которая в нем возникает в процессе развития. Он разработал теорию аутоинтоксикационных механизмов старения [4].

Переживания, связанные с началом Первой мировой войны, тяжело повлияли на И.И. Мечникова, ухудшили его слабое здоровье. Обострившаяся болезнь сердца после нескольких инфарктов миокарда привела ученого к смерти.

Илья Ильич Мечников скончался 15 июля (2 июля по ст. ст.) 1916 года, в Париже. Урна с прахом, согласно его воле, хранится в библиотеке Пастеровского института. Вся его жизнь посвящена науке, на основе которой человечество может найти способы борьбы с болезнями, а значит продлить жизнь. И.И. Мечников писал: «Наука далеко не сказала своего последнего слова, но добытые усовершенствования в широкой степени достойны для того, чтобы опровергнуть пессимистические идеи, вызванные боязнью болезней и чувством нашего бессилия в борьбе с ними» [3].

Заслуги Ильи Ильича Мечникова были высоко оценены при его жизни. Он являлся лауреатом Нобелевской премии, был избран почетным членом Петербургской Академии наук, почетным доктором Кембриджского Университета, членом Шведского медицинского сообщества, членом Академии наук Франции.

Илья Мечников создал отечественную школу микробиологов и иммунологов, среди его учеников были — Александр Михайлович Безредка, Лев Александрович Тарасевич, Даниил Кириллович Заболотный, Яков Юльевич Бардах и др. Кроме научных трудов, он оставил обширное литературное наследие — научно-популярные и научно-философские работы, воспоминания, статьи, переводы и др.

Научные достижения И.И. Мечникова изменили представление об естествознании того времени, а также способствовали дальнейшему развитию науки. Экспериментируя с инфекцией, пытаясь найти пояснения для здорового бациллоносительства, И.И. Мечников способствовал появлению нового методологического подхода, который положил начало гнотобиологическим исследованиям, развивающимся в современной экспериментальной медицине. Сформулировав фундаментальные принципы антагонизма между бактериями, И.И. Мечников проложил стратегически путь поиска, руководствуясь которым наука пришла к открытию антибиотиков.

Теория аутоинтоксикационных механизмов старения, разработанная И.И. Мечниковым, сегодня также получила дальнейшее развитие, поскольку актуальным являются исследования энтеросорбции и роли энтеросорбентов как геропротекторов. Исследование важнейших аспектов клинических механизмов старения привело к современным разработкам иммунологии старения, и прежде всего нового направления современной геронтологии — детоксикационного.

Таким образом, исследования, проведенные И.И. Мечниковым, во многом опередили свое время, его научные идеи являются методологической основой для развития современной мировой медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мечникова О.Н. Жизнь Ильи Ильича Мечникова / О.Н. Мечникова. – Москва: Госиздат, 1926. – 216 с.
2. Мечников И.И. Академическое собрание сочинений. Т.16 / И.И. Мечников. – Москва: Медицина, 1964. – 463 с.

3. Мечников И.И. Невосприимчивость в инфекционных болезнях / И.И. Мечников. – Москва: Медгиз, 1947. – 698 с.
4. Мечников И.И. Введение в научное изучение старости: Собр. соч.: Т. XI / И.И. Мечников. – Москва, 1956. – 226 с.

REFERENCES

1. Mechnikova ON. [Life of Ilya Ilyich Mechnikov]. Moskva, Gos. Izd. 1926;216. Russian.
2. Mechnikov II. [Academik Composition]. Moskva, Medisina, 1964;16:463. Russian.

3. Mechnikov II. [Unperception to infectious diseases]. Moskva, Medgiz; 1947:698. Russian.
4. Mechnikov II. [Collection of Composition]. Moskva, Medisina, 1956; XI:226. Russian.

Стаття надійшла до редакції
05.09.2016

ИЗ ИСТОРИИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

ГУ «Институт общественного здоровья им. А.Н.Марзеева НАМН Украины»

ул. Попудренко, 50, Киев, 02094, Украина

SE «Public Health Institut name A.N.Marzeeva NAMS of Ukraine»

Popudrenko str., 50, Kiev, 02094, Ukraine

При просмотре архивных материалов института моё внимание привлекла программа V Украинского съезда гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов. Впервые, впечатлил список организационного комитета:

- А.Н. Марзеев – председатель,
- С.С. Коган, В.Г. Дроботько, В.К. Навроцкий
– заместители председателя.

Среди членов орг. комитета:

- зам. министра здравоохранения УССР, главный государственный санитарный инспектор – Н.А. Баран;

- профессора – Г.Н. Сцетин, С.С. Дьяченко, Г.Х. Шахбазян, С.С. Познанский, К.Ф. Дупленко, В.З. Мартынюк;

- доктора – О.В. Чебанова, И.П. Барченко;

- доцент Д.Н. Калюжный (казначей).

Это же все классики гигиенической науки, лекции которых мы слушали в мединститутах, книги которых были настольными, как при научных изысканиях, так и в повседневной практике санитарного врача, а в те далёкие 40-е годы – рядовые труженики, посвятившие свою жизнь профилактической медицине.

Итак, 30 сентября 1948 г. состоялось открытие V Украинского съезда гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов. Он проходил с 30 сентября по 6 октября 1948 г. в Киеве. Программа работы съезда была очень насыщенной и по регламенту пленарные и секционные заседания проходили с 10-00 до 15-00, затем перерыв с 15-00 до 18-00 и вечернее заседание длилось с 18-00 до 22-00. Вот как работали наши предшественники!

Съезд открыл Александр Никитич Марзеев с докладом «Актуальные задачи в области санитарного благоустройства населённых мест УССР», в котором он чётко очертил санитарные проблемы послевоенной республики, определил пути их решения, результатом которого должно стать *«радикальное улучшение санитарного состояния и резкое снижение заболеваемости и смертности населения страны»*.

Министр здравоохранения УССР Лев Иванович Медведь доложил об итогах IV сессии

ВАСХНИЛ и огласил первоочередные задачи гигиены труда в восстановлении и развитии сельского хозяйства на Украине. В одной из них речь идет о необходимости *«на основе накопившихся научных и практических данных издать пособие для врачей по гигиене труда в сельском хозяйстве, ввести в программу институтов усовершенствования врачей вопросы гигиены труда в сельском хозяйстве»*.

Следуя далее по страницам сборника докладов V Украинского съезда, всё более убеждаешься в том, что, несмотря на многолетние исследования в области санитарного благоустройства страны, проблем почему-то не становится меньше и, как видится теперь, с годами они становятся более острыми и масштабными.

На съезде было 2 пленарных заседания и 2 секции: гигиеническая и секция эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов. Остановлюсь лишь на вопросах, которые были рассмотрены на гигиенической секции.

Проблема номер «1» – питьевое водоснабжение и санитарная охрана водоёмов – освещены в докладах Р.Д. Гобовича, В.Г. Соболева, П.И. Баранника, Д.Д. Шмаля и др. В докладах авторы обсуждают не только вопрос состояния водоснабжения страны, но и дают предложения по широкому исследованию питьевых вод, разработке необходимых методик, улучшению качества воды источников питьевого водоснабжения, организации зон санитарной охраны. В.М. Жаботинский выделил задачи санитарной охраны водных источников Украины от загрязнения сточными водами промышленных предприятий, и особенно Донбасса, Днепропетровска, Запорожья, Криворожья. Кроме того, профессором С.Н. Черкинским впервые были сформулированы критерии вредности сточных вод, дана их чёткая гигиеническая трактовка. К сожалению, судя по публикациям в отечественных периодических изданиях, в наше время вопросы санитарной охраны водоемов Украины ученых-гигиенистов волнуют куда меньше, а напрасно. Не секрет, что сегодня состояние наших водоемов оставляет желать лучшего.

На съезде были широко освещены вопросы жилищного строительства. Александр Никитич Марзеев осветил основные гигиенические проблемы послевоенного жилищного строительства. По его мнению, жилища следует рассматривать в более широком понимании, чем планировка и санитарная техника, необходим подход специалистов «с точки зрения:

- эпидемиологии – как важнейший фактор борьбы с рядом инфекций, таких как туберкулёз, болезни дыхательных путей, малярия;

- отдыха и восстановления сил;

- воспитания детей;

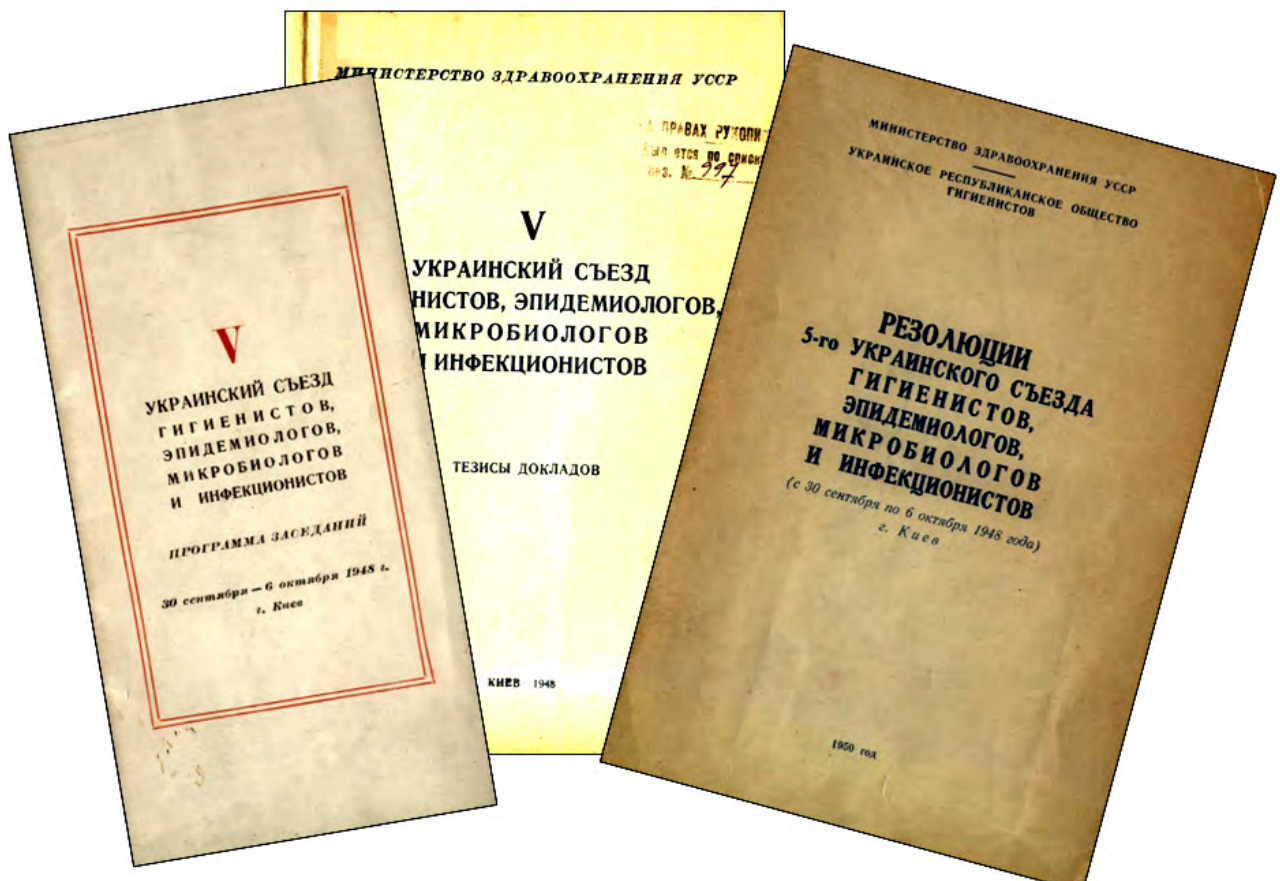
- быта семьи;

- и, наконец, архитектуры и эстетического воздействия на людей».

Здесь же была представлена работа Е.С. Лахно по гигиенической оценке опытно-показательного строительства сельских жилищ в селе

Демидов Киевской области. Автором выделены достоинства и недостатки новых, типовых жилых домов, показаны экспериментальные проекты планировки и застройки как территории села, так и усадеб колхозников. Профессор М.Л. Кошкин доложил о преимуществах санации воздуха жилых и общественных помещений с помощью УФ-облучения.

Ряд докладов посвящены проблемам очистки населённых мест – Львова (И.И. Гитис), Одессы (доц. Н.С. Железнякова-Скарлато), Киева (И.В. Колодий) и др., которые, как считают авторы, имеют особое санитарно-эпидемическое значение, и правильная организация мероприятий по очистке населённых мест обеспечит снижение заболеваемости кишечными инфекциями. При этом необходимы: разработка санитарного законодательства, санитарное просвещение, текущий санитарный и лабораторный контроль.



В 40-е годы прошлого столетия в Институте коммунальной гигиены в рамках проблемы гигиены атмосферного воздуха стали широко изучаться вопросы микроклимата населённых мест и роль зелёных насаждений в его формировании. Доклад о физиолого-гигиеническом значении зелёных насаждений для организма

человека на съезде представил к.мед.н. А.М. Издебский. Это были первые работы, отображавшие взаимодействие организма человека с окружающей средой, которые позволили сделать ряд выводов, имеющих огромное практическое значение в «зеленом» строительстве.

Очередные задачи в области санитарной охраны атмосферного воздуха были поставлены к. мед. н. Д.Н. Калюжным, который чётко разделил вопросы гигиенической науки и санитарной практики, отметил необходимость привлечения к разработке научных проблем, связанных с санитарной охраной атмосферного воздуха не только гигиенических институтов, но и клинические лаборатории – физиологические, химические, токсикологические, патологоанатомические. Это было начало физиологического направления в гигиенической науке.

Вопросы гигиены труда на съезде были освещены в докладах очень известных и уважаемых учёных-гигиенистов киевской школы: доц. Г.Х. Шахбазяна, проф. Н.К. Витте, доц. И.М. Эрмана, Ф.Ф. Дербунова, И.О. Фридмана, М.Я. Супоницкого. Учёные ставят задачи для промышленно-санитарных врачей, связанные с восстановлением промышленности в послевоенный период, представляют данные научных исследований в области гигиены труда на крупных предприятиях, выступают с предложениями по оздоровлению условий труда. Также мы встречаем новаторскую работу доцента Л.И. Медведя и аспиранта И.М. Трахтенберга, касающуюся вопроса промышленной токсикологии, в частности, представлены экспериментальные данные токсичности органических соединений ртути. Такие исследования остаются актуальными и сегодня, а имя академика Исаака Михайловича Трахтенберга известно далеко за пределами нашей страны и тысячи ныне именитых ученых и санитарных врачей были его студентами и учениками.

4 октября с 10-00 до 15-00 на гигиенической секции были заслушаны доклады по гигиене питания. Речь шла о достижениях в области физиологии питания, о применении в пищевой промышленности химических и биологических антисептиков в качестве консервантов, о витаминном составе овощей и другие. Среди докладчиков такие известные ученые-гигиенисты, как профессор А.И. Бурштейн из Одессы, профессор А.А. Минх и Р.С. Коган из Киева и др.

Школьная гигиена была представлена довольно скромно, всего двумя докладами, и касалась проблем физического развития детей школьного и дошкольного возраста в послевоенный период.

Достаточно объёмная резолюция съезда (35 стр.) включала решения практически по всем заслушанным докладам. Там довольно категорично высказаны «пожелания» по дальнейшей деятельности как работников санэпидслужбы, так и по научной работе (т.е. не предлагается, а вменяется как обязательное). Наверное, это правильно.

По мнению участников съезда, «в основу дальнейшей научной деятельности следует положить:

1. Изучение состояния и динамики здоровья населения Украины в связи с возрастом, профессией, полом, населённым местом, жилищем, питанием и прочими факторами внешней среды.

2. Изучение и разработку: мероприятий и средств по уничтожению резервуаров патогенной инфекции в среде, окружающей человека; средств для повышения невосприимчивости человека к инфекции и прочих противоэпидемических мероприятий.

3. Изучение и разработку:
- а) характера и режима питания;
 - б) гигиенических условий в населённом месте и жилище;
 - в) характера и режима обучения подрастающих контингентов;
 - г) чередования периодов работы с периодами отдыха на производстве;
 - д) условий производственной среды на производстве, устраняющих не только неблагоприятное воздействие, но и способствующих развитию физических сил человека».

Анализируя всё вышеизложенное, невольно напрашивается вопрос: что изменилось и не требуется ли сейчас срочно решать аналогичную проблему? Казалось бы, всё давно изучено, но, к сожалению, наша среда обитания не стала более чистой и безвредной, наши дети не стали более здоровыми, а наша вода и пища «неизлечимо больны». Поэтому актуальность гигиенической науки и необходимость надёжно функционирующей системы санитарно – эпидемиологического надзора за всеми сферами деятельности человека остаются, как и в те далёкие послевоенные годы, номером «1» на повестке дня государства для обеспечения благополучной и безопасной жизни народа Украины во имя будущего страны!

Стаття надійшла до редакції
13.09.2016



УДК 579:578:577.27(075.8)(049.32)

А.І. Вінніков

РЕЦЕНЗІЯ

на підручник «Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія».

Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів / за редакцією

В.П. Широбокова. – Вінниця: Нова книга, 2011. –

952 с.:іл., та його видання російською мовою

«Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. – 2015 г.»

*Дніпропетровський національний університет ім. О. Гончара
кафедра мікробіології, вірусології і біотехнології
(зав. – д. біол. н., проф. А.І. Вінніков)
пр. Гагаріна, 72, Дніпро, 49000, Україна
Dnipropetrovsk national university Oles Honchar
Department of Microbiology, Virology and Biotechnology
Gagarin av., 72, Dnipro, 49000, Ukraine*

Створення нового підручника з мікробіології, імунології та вірусології є знаменною подією, оскільки ця галузь медицини та біології за швидкістю розвитку значно випереджає інші дисципліни. Кожен день приносить нові відкриття, які кардинально змінюють наші уявлення про світ мікроорганізмів поза і всередині нас та про їх вплив на всі життєві процеси. Звичайно, один автор, якщо він узявся б за написання підручника, був би не в змозі повно викласти і проаналізувати все накопичене в цій галузі знань.

У 1912 році в передмові "від редактора" до першого колективного підручника "Медична мікробіологія" (видавництво "Співробітник, Петербург - Київ") професор Л.А. Тарасевич написав: "Складання скільки-небудь повного і сучасного в усіх відділах підручника медичної мікробіології одною особою не можливо навіть при величезній витраті часу, цілком відданого цій справі. Широкість і різноманітність поточної літератури, створення в надрах ще недавно єдиної мікробіології цілого ряду спеціальностей значною мірою відокремлених в окремі дисципліни (загальна бактеріологія, патогенні бактерії, протозоологія, вчення про імунітет і т.д.), тісний зв'язок мікробіології як з усіма майже галузями клінічної медицини, так і з біологічними науками, а останнім часом також з хімією і фізичною хімією - все це призводить до неможливості одній особі бути ґрунтовно знайомим з усіма її галузями і одноосібне керівництво неминуче носило б у багатьох відділах характер компіляції ... "(Л.А. Тарасевич. Москва, Грудень 1912 г.). Колектив, який написав цей підручник, складався з 31 учасника і включав провідних мікро-

біологів того часу: А.М. Безредка, Д.К. Заболотного, Е.І. Марціновського, В.Л. Омелянського, Л.В. Падлевського, Л.А. Тарасевича, Н.Я. Чистовича і ін. Передмову до підручника було написано І.І. Мечниковим. У 1912 році пройшло всього два десятки років з моменту сформування мікробіології в самостійну науку.

Минуло 100 років, і в 2011, 2015 рр. вийшов новий колективний підручник з медичної мікробіології, вірусології та імунології, при створенні якого був використаний той же підхід. У його написанні взяли участь провідні мікробіологи України, завідувачі кафедрами мікробіології, вірусології та імунології, а також відомі фахівці науково-дослідних інститутів за відповідними розділами підручника.

Підручник вийшов у світ під керівництвом академіка Національної академії наук України та Національної академії медичних наук України В.П. Широбокова. Підручник складено відповідно до нової навчальної програми з дисципліни «Мікробіологія, вірусологія та імунологія» з урахуванням специфіки знань студентів різних факультетів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації. Підручник структурований за класичною для цієї дисципліни схемою, поділений на дві частини («Загальна мікробіологія», «Спеціальна мікробіологія»), містить ряд нових розділів, присвячених науковим досягненням останніх років, а також інформацію для фахівців окремих медичних спеціальностей.

Підручник зручний у використанні, що забезпечується його чітким структуруванням за змістом та наявністю предметного покажчика. Виклад матеріалу традиційно починається з

визначення мікробіології, вірусології та імунології та їх місця в системі медичних і біологічних наук, знайомства з історичним нарисом розвитку цієї науки, з провідними науковими школами. Зроблено акцент на розвиток експериментальної мікробіології, вірусології та імунології.

Перша частина книги – "Загальна мікробіологія" – розпочинається з розділів, присвячених визначенню ролі мікроорганізмів у біосфері та житті людини, історії розвитку мікробіології. Надалі, у десяти самостійних розділах викладено необхідний, відповідно до вимог навчальної програми, обсяг інформації щодо систематизації мікроорганізмів, морфології та фізіології бактерій, грибів, найпростіших та вірусів; дані про методи асептики та антисептики, а також про генетику мікроорганізмів. У окремому підрозділі представлено основи вчення про інфекцію з характеристикою особливостей вірусних інфекцій. Шість наступних підрозділів першої частини підручника присвячено імунології. Матеріал викладено на сучасному науковому рівні, вдало проілюстровано, належну увагу приділено питанням імунопатології, імунодіагностики, імунокорекції, імунопрофілактики. Окремі розділи присвячені особливостям імунітету при бактеріальних, вірусних, грибкових та паразитарних інфекціях. Цей розділ є теоретичною передумовою до приватної мікробіології. У ньому розглядаються основні характеристики різних видів мікроорганізмів у комплексі з імунними механізмами макроорганізму при проникненні в нього мікробів.

Друга частина книги — «Спеціальна мікробіологія» — розпочинається з розділу, який містить стислу інформацію щодо сучасних методів лабораторної діагностики інфекційних хвороб. Розділ дає цілісне уявлення про організацію діагностичних лабораторій, особливості діагностики хвороб, зумовлених мікроорганізмами різного рівня організації, принципи експрес-діагностики. Доступно викладено принципи використання молекулярно-генетичного аналізу в лабораторній діагностиці інфекційних хвороб. Питання спеціальної мікробіології висвітлені і розподілені за розділами відповідно до прийнятої сучасної класифікації мікроорганізмів з урахуванням їх хвороботворності, антигенних властивостей, культуральних особливостей.

Підручник вражає багатим ілюстративним матеріалом. Численні кольорові ілюстрації дають яскраве уявлення щодо морфології та культуральних характеристик окремих збудників, чіткі електроніграми дозволяють зазирнути в ультраструктуру мікробних клітин. Матеріал

частини, присвяченої спеціальній бактеріології, викладено у класичному для подібних підручників порядку. У характеристиці кожного виду патогенів міститься детальна інформація щодо особливостей морфології, культуральних властивостей, ферментативної активності, антигенної структури та факторів патогенності. Наведено дані про особливості екології та епідеміології, роль виду в патології людини, особливості патогенезу, спричинені збудниками хвороб, характер постінфекційного імунітету, особливості лабораторної діагностики та специфічної профілактики захворювань.

Окремі підрозділи присвячені маловідомим раніше бактеріальним видам, роль яких у патології зросла зі збільшенням поширення людей з дефектами імунітету, а саме: грампозитивним каталазонегативним кокам, аеромонадам, плезіомонадам тощо.

У розділі «Спеціальна вірусологія» у 23 самостійних підрозділах наведено порозумінню характеристику всіх відомих патогенних для людини вірусів, зокрема тих, роль яких у захворюваності людей стала відома в останні десятиріччя. Кожен опис містить сучасні дані щодо ультраструктури та антигенних характеристик збудників, стратегії вірусного геному, особливостей репродукції та культивування механізмів патогенного впливу, можливостей лабораторної діагностики і специфічної профілактики. В окремі підрозділи виділено описи восьми відомих на сьогодні збудників вірусного гепатиту, онкогенних вірусів, збудників повільних вірусних інфекцій та пріонів.

Особливість підручника полягає в орієнтованості не тільки на фундаментальні, але й на клінічні питання. Раціональна побудова підручника допомагає засвоєнню мікробіології, вірусології та імунології студентами.

Підручник написаний на високому методичному й науковому рівнях, доступний для сприйняття студентами. У цьому сенсі він дає можливість придбати необхідні знання про мікросвіт і його роль для людини, тварин і навколишнього середовища. Можна стверджувати, що підручник допоможе студентам створити міцну основу для їх майбутньої практичної діяльності в якості лікаря. Повнота викладу матеріалу, логічна структура, грамотна мова роблять цей підручник основним джерелом вивчення студентами такої складної і необхідної дисципліни, як мікробіологія, вірусологія та імунологія. Глибокі знання авторів матеріалу про мікроби, віруси, найпростіші, грибки, доклітинні

форми, використання сучасної наукової та навчальної літератури роблять цей підручник незамінним не тільки для студентів медичних вузів, а й для лікарів, які бажають отримати сучасне уявлення про предмет.

У розділі «Мікологія» відзначимо насиченість схематичними зображеннями мікоморфології грибів, що дають можливість одержати уявлення про чисельні морфологічні варіанти міцеліальних і репродуктивних елементів, важливих для диференціації збудників хвороб. З цією ж метою винесено у кінець підручника додаток «Словник термінів з мікології».

Окремий розділ підручника, теж багато проілюстрований, містить опис патогенних для людини найпростіших. Завершує характеристику збудників паразитарних хвороб розділ «Гельмінти», що дає вичерпний перелік хвороботворних для людей нижчих живих істот. Важливими для цілісного засвоєння знань з медичної мікробіології є 9 останніх розділів, кожен з яких присвячено висвітленню однієї з актуальних для медицини проблем та орієнтовано на студентів певного факультету. Так, у розділі «Клінічна мікробіологія» розкрито сучасну етіологічну структуру опортуністичних інфекцій для клінік різного профілю, сучасні погляди на проблему дисбіозу та методи його корекції, систему заходів профілактики внутрішньолікарняних інфекцій. У розділі «Мікроорганізми і плід» подано особливості етіології, епідеміології, патогенезу та наслідків внутрішньоутробних інфекцій.

В окремому розділі охарактеризовано нормальну мікрофлору та місцевий імунітет ротової порожнини. Загалом, відповідно до новітніх поглядів на нормальну мікрофлору організму людини як складову додаткового життєво важливого мікробно-тканинного органа, питанням мікробної екології в підручнику приділено особливу увагу. Наведено характеристику нормальної мікрофлори окремих локусів організму, біологічних властивостей основних представників мікрофлори, механізмів міжклітинних комунікацій у мікроорганізмів, осо-

бливостей комунікативної поведінки бактерій у складі біоплівки.

Логічно пов'язані розділи "Екологія мікроорганізмів" та "Санітарна мікробіологія" містять інформацію щодо оцінки мікробіологічної безпеки довкілля, особливо корисну для студентів медико-профілактичного факультету. Слухачі фармацевтичних факультетів мають змогу одержати з підручника необхідні знання про фітопатогенні мікроорганізми та принципи мікробіологічного контролю лікарських засобів.

Методологічно цінним у книзі є те, що кожен розділ завершується переліком питань, необхідних для самоконтролю якості засвоєння викладеного матеріалу. Полегшують користування підручником предметний та іменний покажчики, покажчик латинських назв мікроорганізмів та гельмінтів, додаток "Основні патогенні бактерії, віруси, мікроскопічні гриби та найпростіші і захворювання, які вони спричиняють", побудований згідно із сучасною таксономією мікроорганізмів.

На завершення зазначимо, що термінологічний апарат і основні визначення в підручнику цілком відповідають вимогам, що висуваються до навчальних видань, усі назви мікроорганізмів приведено у відповідність до останньої класифікації прокариотів та рішень VII Міжнародного конгресу з таксономії вірусів. Підручник складено відповідно до нової типової навчальної програми з дисципліни "Мікробіологія, вірусологія та імунологія" та ухвалено рішенням Науково-методичної комісії з медицини Міністерства освіти і науки України. Структура, інформативність, повнота викладення матеріалу заслуговує високої оцінки. Підручник може бути використаний студентами всіх факультетів вищих навчальних медичних закладів IV рівня акредитації, фахівцями на етапах післядипломної підготовки, а також у практичній діяльності лікарями різних спеціальностей за необхідності одержання сучасної інформації з питань мікробіології, вірусології та імунології.

Стаття надійшла до редакції
20.10.2016



УДК 616-053.2(092)

**СЯГАЙЛО ПЕТРО ТРОХИМОВИЧ
ПАМ'ЯТІ ТАЛАНОВИТОГО ВЧЕНОГО ПРИСВЯЧУЄТЬСЯ
(до 80-ти річчя від дня народження)**

Професор П.Т. Сягайло – академік Академії наук національного прогресу, доктор медичних наук, заслужений робітник вищої школи, декан педіатричного факультету Дніпропетровського медичного інституту (1986-1996 рр.).

13 липня 2016 року виповнилось би 80 років від дня народження провідного дитячого хірурга, талановитого лікаря і вченого, заслуженого робітника вищої школи, академіка АН НП України, професора, доктора медичних наук, декана педіатричного факультету Сягайла Петра Трохимовича. Його життя – це приклад бездоганного безкорисливого служіння людям.

Його доброзичливість, щирість, вміння завойовувати дитячі серця назавжди залишились у пам'яті тисяч дітей та їх батьків.

Петро Трохимович Сягайло в 1954 році закінчив фельдшерську школу з відзнакою і вступив до Дніпропетровського медичного інституту, який закінчив у 1960 році. Після закінчення інституту свій трудовий шлях П.Т. Сягайло розпочав сільським лікарем дільничної лікарні м. Мішурин Ріг Верхньодніпровського району. Працюючи в сільській лікарні, узагальнив досвід диспансеризації сільського населення з ортопедо-травматологічними захворюваннями, виявив неабиякі організаторські здібності при проведенні обліку та профілактиці сільськогосподарського травматизму.

У 1963 році вступив до аспірантури на кафедру ортопедії, травматології та ВПХ Дніпропетровського медичного інституту, яку з успіхом закінчив у 1966 році та захистив кандидатську дисертацію з теми «Реактивні зміни шкіряних нервів при забої та вплив температурних факторів (експериментально-клінічне дослідження)». У цій роботі, вивчаючи в умовах Криворізького гірничорудного басейну тяжкі закриті ушкодження м'яких тканин у гірників



(синдром тривалого чи короткочасного роздавлення), а також моделюючи на тваринах цей вид пошкодження, П.Т. Сягайло розробив в експерименті методи лікування, які були застосовані в клініці та дозволили в 5 разів знизити інвалідність у цієї групи постраждалих. Вперше в нашій країні був започаткований метод локальної гіпотермії в травматології.

Впродовж декількох років П.Т. Сягайло працював асистентом кафедри факультетської хірургії, доцентом кафедри ортопедії, травматології та ВПХ ДМІ. Поряд з удосконаленням лі-

кувальної та педагогічної майстерності Петро Трохимович велику увагу приділяв вивченню тяжкої травми-синдрому тривалого роздавлення, який достатньо часто зустрічався в умовах гірничорудної, вугільної та металургійної промисловості. Експериментальне та клінічне вивчення цього розділу, розробка нових методів хірургічного та консервативного лікування дозволили різко знизити інвалідність. Ці дані були узагальнені в докторській дисертації «Особливості перебігу відновного лікування та експертиза непрацездатності при роздавненні кінцівок (клініко-експериментальне дослідження)», яку він захистив у 1972 році. У 1973 році П.Т. Сягайло обирається професором, а потім з 1978 року завідує кафедрою хірургії, травматології та ортопедії дитячого віку Дніпропетровського медичного інституту, яку очолював до 1996 року. В ці роки у професора П.Т. Сягайла особливо проявився талант клініциста, наукового працівника, організатора і педагога. Предметом постійної уваги та творчого пошуку для професора П.Т. Сягайла була розробка нових оригінальних оперативних втручань на опорно-руховому апараті та внутрішніх органах у дітей. Методи кістково-пластичного заміщення

дефектів довгих трубчастих кісток у ділянці росткових зон, розроблені в клініці під керівництвом П.Т. Сягайла, широко застосовувались у медичній практиці. Ним запропоновані та впроваджені в клінічну практику нові методи лікування бронхоплевральних нориць, кілеподібної та лійкоподібної деформацій грудної клітки в дітей, деформацій кінцівок у зростаючому організмі після перенесеного гематогенного остеомієліту та інших ортопедичних захворювань. П.Т. Сягайло запропоновані методи стимуляції та пригнічення росту кінцівки в дітей при необхідності вирівнювання їх довжини. Під його керівництвом розроблені нові фіксуючі апарати при хірургічному лікуванні лійкоподібної та кілеподібної деформацій грудної клітки. Він є автором 14 винаходів та 22 запропонованих раціоналізаторських рішень, більше 250 друкованих робіт та 3 монографій. Під його керівництвом виконано 3 докторських та 13 кандидатських дисертацій.

У 1996 році, на 61 році життя не стало талановитого лікаря і чудової людини. За визначні вислуги перед органами охорони здоров'я П.Т. Сягайло був нагороджений знаком "Відмінник охорони здоров'я СРСР". За наукову діяльність двічі нагороджувався Грамотами ВДНГ II та III ступенів. На всіх етапах роботи – від студента до завідуючого кафедрою – Петро Трохимович завжди поєднував наукову діяльність із лікувальною та суспільно корисною роботою. Протягом багатьох років був деканом педіатричного факультету ДМІ, приділяв велику увагу вихованню молодого покоління. Студенти любили його за справедливість, чесність, безкорисливість і величезну працездатність. Його завжди цікавили студентські проблеми і він докладав багато зусиль для їх вирішення. Багато чудових сторінок життя написано цією великою талановитою людиною, відновлено та збережено тисячі доль.

Світла пам'ять про професора Сягайла Петра Трохимовича назавжди збережеться в наших серцях.

Колектив кафедри дитячої хірургії Дніпропетровської державної медичної академії

