

ISSN 1817-7883  
eISSN 2522-9354

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І.ПИРОГОВА

---

# ВІСНИК ВІННИЦЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

---

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ  
№1 (Т. 22) 2018

# ВІСНИК ВІННИЦЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ REPORTS OF VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

**Заснований:** 17 жовтня 1994 року

**Засновник:** Вінницький державний медичний університет імені М.І.Пирогова

**Державна реєстрація:** 18 вересня 2003

**Видавець:** Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова

Періодичність виходу журналу 2 рази на рік

№1 (Т. 22) 2018

*Фахове наукове видання України у галузі медичних наук*

згідно переліку наукових фахових видань України, затвердженого наказом МОН України №747 від 13.07.2015 (додаток 17)

*Фахове наукове видання України у галузі біологічних наук*

згідно переліку наукових фахових видань України, затвердженого Наказом МОН України №1021 від 07.10.2015 (додаток 11)

Журнал включений до міжнародної інформаційної наукометричної бази **CrossRef**, **Google Scholar Metrics**, **National Library of Ukraine Vernadsky**

## Головний редактор

Мороз В.М.

## Заступник головного редактора

Власенко О.В.

Петрушенко В.В.

Погорілий В.В.

## Відповідальний редактор

Гунас І.В.

## Секретар

Клімас Л.А.

## Редакційна колегія

Василенко Д.А., Власенко М.В., Гумінський Ю.Й.,  
Заїка С.В., Камінський В.В., Малачкова Н.В.,  
Мороз Л.В., Московко С.П., Палій Г.К.,  
Ruchalska L., Сарафінюк Л.А., Серебреннікова О.А.,  
Серкова В.К., Сидюк А.В., Того М.Д., Фурман Ю.М.,  
Шінкарук-Диковицька М.М.

## Редакційна рада

Булавенко О.В., Булат Л.М., Гаврилюк А.О.,  
Гайструк А.Н., Денисюк В.І., Дудник В.М.,  
Жебель В.М., Кириленко В.А., Кіщук В.В.,  
Кукуруза Ю.П., Мазорчук Б.Ф., Мостовий Ю.М.,  
Очеретько О.М., Піскун Р.П., Пухлик Б.М.,  
Пушкар М.С., Пшук Н.Г., Рикало Н.А., Саволюк С.І.,  
Салдан І.Р., Сергета І.В., Станіславчук М.А.,  
Степанюк Г.І., Тихолаз В.О., Фіщенко В.О.,  
Фоміна Л.В., Чайка Г.В., Чорнобровий В.М.,  
Шевчук Ю.Г., Шкільников В.С., Шувалов С.М.,  
Яковлева О.О.

## Адреса редакції та видавця:

21018, Україна, м.Вінниця,  
вул. Пирогова, 56  
Тел.: (0432) 43-94-11  
Факс.: (0432) 46-55-30  
E-mail: lora@vnmu.edu.ua

## Address editors and publisher:

Pyrogov Str. 56,  
Ukraine - 21018, Vinnytsia,  
Tel.: (0432) 43-94-11  
Fax: (0432) 46-55-30  
E-mail: lora@vnmu.edu.ua

Технічні редактори Л.О. Клопотовська, С.С. Левенчук, А.Ю. Лунік, О.П. Віштак

Художній редактор Л.М. Слободянюк

Перекладач В.І. Гунас

Сайт журналу <https://reports-vnmedical.com.ua>

Підписано до друку 30.03.2018 р.

Затверджено Вченою Радою ВНМУ ім. М.І. Пирогова, протокол №8 від 29.03.18 р.

Формат 84x120 1/16. Друк офсетний. Замовлення № 255. Тираж 200

Вінниця. Друкарня ВНМУ, Пирогова, 56

© Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, (м.Вінниця), 2018

Вісник Вінницького національного медичного університету

Рецензуемий журнал

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №7901 від 18.09.2003

# ЗМІСТ

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Волощук Н.І., Таран І.В., Редер А.С., Головенко М.Я.** Експериментальне дослідження ульцерогенної дії пропоксазепаму 6
- Лановенко О.Г.** Диференціація міських і сільських популяцій Херсонської області за частотою вроджених вад розвитку та репродуктивних втрат 10
- Cherkasov V.G., Malikov O.V.** The human sacrum shape: metamorphoses and relation of its parts 14
- Лутковський Р.А.** Морфологічний та морфометричний аналіз змін в тканинах при імплантації сітчастих імплантатів з поліпропілену модифікованого вуглецевими нанотрубками та антисептиком 19
- Запорожченко М.Б., Парубіна Д.Ю., Сидоренко А.В.** Інфекційні аспекти тканин лейоматозних вузлів, видалених у жінок репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки 24
- Ошовський В.І.** Особливості поглинання глюкози в тканинах плода при хронічній гіпоксемії (експериментальне дослідження на вівцях) 29
- Маркевич Б.О., Чайка Г.В.** Особливості статевого розвитку у дівчат пубертатного віку різних соматотипів, хворих на первинну дисменорею 33
- Михайленко О.В., Чихман Я.В.** Виявлення часточок металів з оболонки кулі для часткової видової ідентифікації вогнепальної зброї з використанням рентгенфлуоресцентного спектрального аналізу 39
- Voloshchuk N.I., Taran I.V., Reder A.S., Golovenko M.Ya.** Experimental study of ulcerogenic action of propoxazepam 6
- Lanovenko O.G.** Differentiation of urban and rural populations of Kherson region on the frequency of congenital malformations and reproductive losses 10
- Черкасов В. Г., Маліков О. В.** Форми крижової кістки людини: їх видозміни та взаємовідношення частин 14
- Lutkovsky R.A.** Morphological and morphometric analysis of tissue changes during implantation of polypropylene mesh implants modified with carbon nanotubes and antiseptic 19
- Zaporozhchenko M.B., Parubina D.Y., Sidorenko A.V.** Infectious aspects of tissues of leiomyomatous nodules removed in women of reproductive age, patients with uterine leiomyoma 24
- Oshovskyy V.I.** Peculiarities of glucose intake in fetal tissues in chronic hypoxemia (experimental study on sheep) 29
- Markevich B.A., Chayka G.V.** Peculiarities of a girl's sexual development in pubertal age with primary dysmenorrhea of different somatotypes 33
- Mikhailenko A.V., Chikhman Ya.V.** Detection of particles of metals in the shell casing for a partial species identification of weapons with the use of x-ray function-spectral analysis 39

## КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Дудник В.М., Морозова І.В., Шаламай М.О., Вижга Ю.В.** Досвід застосування комбінованих фітопрепаратів у лікуванні захворювань дихальних шляхів 46
- Аль Харірі Махмуд Жумаа, Семененко С.І., Семененко А.І., Якубовська О.М.** Контроль динаміки параметрів місцевого імунітету у хворих на риносинусит 51
- Астахова О.В.** Клінічна характеристика жінок з безпліддям та оваріокоціцелею 55
- Кравець О.В., Феджага І.П.** Шкірно-м'язовий клапоть великого грудного м'яза у пластичному закритті фарингостом 62
- Руда І.В., Дудік О.П., Чугу Т.В., Рудий Ю.Й.** Оцінка ефективності ремінералізуючої терапії у дітей молодшого шкільного віку із високим ступенем інтенсивності карієсу зубів 67
- Булавенко О.В., Мунтян О.А., Коньков Д.Г., Фурман О.В.** Ультразвукова характеристика кровотоку в судинах матки в I триместрі вагітності у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі 72
- Луцишин В.Г., Калашніков А.В., Майко О.В., Майко В.М.** Динаміка змін клінічних показників в процесі різних методів лікування хворих із коксартрозом при коротко- та середньостроковому спостереженні 77
- Dudnyk V.M., Morozova I.V., Shalamai M.O., Vyzhga Y.V.** Experience of the use of combined phytopreparations in the treatment of respiratory tract diseases 46
- Al Hariri Mahmoud Jomaa, Semenenko S.I., Semenenko A.I., Yakubovska O.M.** Dynamic control of local immunity parameters in patients with rhinosinusitis 51
- Astakhova O.V.** Clinical characteristics of women with infertility and ovaricocele 55
- Kravets O.V., Fedzhaga I.P.** Skin-muscular flap of major pectoralis muscle in pharyngostomas plastic closure 62
- Ruda I.V., Dydik E.P., Chugu T.V., Rudyi Y.I.** Estimation of efficiency of remineralizative therapy in children of primary school age with a high level of intensity of dental caries 67
- Bulavenko O.V., Muntyan O.A., Konkov D.H., Furman O.V.** Ultrasound characteristics of blood circulation in uterine vessels in the I trimester of pregnancy in women with the history of recurrent miscarriage 72
- Lutsyshyn V.G., Kalashnikov A.V., Maiko O.V., Maiko V.M.** Impact of different methods of treatment of hip osteoarthritis on the clinical manifestations during short- and long-term observation 77

- Бобрук С.В.** Лактоферрин, як показник запального процесу при інфекційному мононуклеозі у дітей  
83
- Бондаренко Н.П., Лакатос В.П., Антонюк М.І., Кочмарук О.А.** Парвовірусна інфекція у вагітних жінок: деякі аспекти перебігу та діагностики  
87
- Голяновський О.В., Дядик О.О., Слободян Ю.В., Козлова К.С., Стецюк К.В.** Клініко-морфологічні аспекти перебігу післяопераційного періоду та формування рубця на матці при повторному кесаревому розтині  
93
- Жабченко І.А., Корнієць Н.Г., Тертична-Телюк С.В., Коваленко Т.М.** Особливості психоемоційного стану вагітних жінок-переміщених осіб  
99
- Григоренко А.П., Горбатюк О.Г., Шатковська А.С., Бінковська А.М., Онишко В.Ю.** Корекція сексуальної дисфункції у жінок перименопаузального віку зі стресовим нетриманням сечі  
104
- Каланжова О.М., Галич С.Р.** Ретроспективний аналіз репродуктивного анамнезу жінок із пологами в тазовому передлежанні плода  
108
- Погоріла А.В., Ходаківський О.А., Шінкарук-Диковицька М.М.** Динаміка активності нейрон-специфічної енлази та титрів білка S100 у сироватці крові хворих на ятрогенно-компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерву за різної лікувальної тактики  
112
- Костюк І.Ю.** Основні чинники ризику маніфестації симптомів нетримання сечі у жінок фертильного віку із синдромом гіперактивного сечового міхура  
120
- Ткаченко А.В.** Профілактика передчасних пологів при багатоплідній вагітності  
126
- Третяк І.Б., Коваленко І.В., Третякова А.І., Гацький О.О., Базік О.М.** Хірургічне лікування наслідків поєднаних ушкоджень серединного нерва в проксимальних відділах верхньої кінцівки  
133
- Незгода О.П., Тхоровський М.А., Стрижалковська В.В., Сучок С.О., Кушнір А.А., Маргітич В.О., Дублянський О.В.** Вивчення функціонального стану печінки у ВІЛ-інфікованих осіб з вперше діагностованим туберкульозом легень  
140
- Веліксар Т.А., Леус М.Ф., Гайдамака Т.Б., Міхейцева І.М., Дрожжина Г.І., Коломійчук С.Г.** Вплив тривалого носіння м'яких контактних лінз на показники окисно-відновного потенціалу глутатіону, пероксидації ліпідів та стан мембран клітин і клітинних структур епітелію рогівки  
146
- Голяновський О.В., Будченко М.А.** Ведення вагітності та пологів після удосконаленої методики консервативної міомектомії  
152
- Булавенко О.В., Остап'юк Л.Р., Рудь В.О., Волошинівський А.С., Малий Т.С.** Оптимізація ведення хворих з післяпологовими гнійно-запальними захворюваннями після вакуум-аспірації матки в рамках методу флуоресцентної спектроскопії  
156
- Бербець А.М.** Розлади сну у вагітних із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода  
160
- Дзісь Н.П.** Особливості мікробіологічного моніторингу при патологічних станах піхви та шийки матки у жінок репродуктивного віку  
163
- Bobruk S.V.** Lactoferrin, as an indicator of inflammatory process on infectious mononucleosis in children  
83
- Bondarenko N.P., Lakatos V.P., Antonyuk M.I., Kochmaruk O.A.** Parvovirus infection in pregnant women: some aspects of clinical progression and diagnostics  
87
- Golyanovskyy O.V., Dyadyk O.O., Slobodian Y.V., Kozlova K.S., Stetsiuk K.V.** Clinico-morphological features of the postoperative period and healing process of the uterine scar tissue after re-cesarean section  
93
- Zhabchenko I.A., Kornietz N.G., Tertychnaya-Telyuk S.V., Kovalenko T.N.** Peculiarities of psychoemotional condition of pregnant women-displaced persons  
99
- Hryhorenko A.P., Horbatiuk O.H., Shatkovska A.S., Binkovska A.M., Onyshko V.Y.** Correction of sexual dysfunction in women of perimenopausal age with stress urinary incontinence  
104
- Kalanzhova O.M., Galych S.R.** Retrospective analysis of reproductive anamnesis of women with birt  
108
- Pogorila A.V., Khodakovskyy A.A., Shinkaruk-Dykovytska M.M.** Dynamic of activity of neuron-specific enolase and titres of protein S100 in blood serum of patients with iatrogenic-compression-toxic lesions of the lower alveolar nerve for different therapeutic tactics  
112
- Kostjuk I.Y.** Main risk factors symptoms of manifestation of urinary incontinence in childbearing age women with overactive bladder syndrome  
120
- Tkachenko A.V.** Prevention of preterm delivery in women with multiple pregnancy  
126
- Tretyak I.B., Kovalenko I.V., Tretyakova A.I., Gatskiy A.A., Bazik A.N.** Surgical treatment of the consequences of the computed damage of the median nerve in the proximal part of the upper limb  
133
- Nezgod O.P., Thorovsky M.A., Stryzhalkovska V.V., Suchok S.O., Kushnir A.A., Margitich V.O., Dublyansky A.V.** Study of the functional state of liver in HIV-infected persons with the first diagnosed pulmonary tuberculosis  
140
- Veliksar T.A., Leus M.F., Haydamaka T.B., Mykheitseva I.M., Drozhzhina G.I., Kolomiychuk S.G.** Influence of long-term using of soft contact lenses on indicators of oxidative-reducing potential of glutathione, peroxidation of lipids, and the state of cell membranes and cellular structures of the epithelium of the cornea  
146
- Golyanovskyy O.V., Budchenko M.A.** Prevention of pregnancy and sickness after a sustained method of conservative myomectomy  
152
- Bulavenko O.V., Ostapiuk L.R., Rud V.O., Voloshinovskii A.S., Maliy T.S.** Optimization of the observation of postpartum pyo-inflammatory diseases in patients after vacuum-aspiration using the method of fluorescent spectroscopy  
156
- Berbets A.M.** Changes of the sleep in pregnant women with intrauterine fetal growth restriction  
160
- Dzys N.P.** Peculiarities of microbiological monitoring in the pathological status of the vagina and cervix in women of reproductive age  
163



- Костюченко Н.В., Фільц О.О.** Особливості психоакустики як диференційно-діагностичного критерію шизоафективного розладу та параноїдної шизофренії на ранніх етапах виникнення **168**
- Олешко В.Ф.** Сучасний погляд на проблему оптимізації терапії у вагітних з функціональною істміко-цервікальною недостатністю **173**
- Третяк І.Б., Коваленко І.В., Гацький О.О., Третякова А.І.** Лікування множинних поєднаних ушкоджень нервів, що супроводжуються значними дефектами, в проксимальних відділах верхньої кінцівки **178**
- Чернюк С.В.** Обґрунтування використання імуносупресивної терапії у пацієнтів з гострим міокардитом **185**
- Місюра А.Г.** Консультування пацієнтів при ургентному кесаревому розтині. Проблемні питання та шляхи оптимізації **190**
- Міщенко В.П., Руденко І.В., Голубенко М.Ю., Стамова Н.О.** Ефективність прекоцепційної профілактики гестаційних ускладнень шляхом застосування фолатів **194**
- Pavlovskiy S.A.** Efficiency of treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis combined with diabetes mellitus type 2 using the s-adenosylmethionin **198**
- Павловська М.О.** Динаміка гормональних показників у пацієнок з клімактеричним синдромом на тлі гіпотиреозу під впливом комплексної терапії із застосуванням препаратів Клімакт-Хель та Мулімен **203**
- Kostyuchenko N.V., Filts O.O.** Peculiarities of psychoacoustics as a differential diagnostic criteria of schizoaffective disorder and paranoid schizophrenia at the early stages of development **168**
- Oleshko V. F.** Modern view on the problem of optimization of therapy in pregnant women with functional cervical insufficiency **173**
- Tretyak I.B., Kovalenko I.V., Gatskiy A.A., Tretyakova A.I.** Surgical management of the proximal injury to the nerves of the upper extremity: strategy at overcoming multiple critical gaps **178**
- Cherniuk S.V.** Rationale for the use of immunosuppressive therapy in patients with acute myocarditis **185**
- Misiura A.G.** Urgent caesarean section counseling. Problematic questions and ways of optimization **190**
- Mishchenko V.P., Rudenko I.V., Golubenko M.Yu., Stamova N.A.** Effectiveness of preconceptional prevention of gestational complications by using folates **194**
- Павловський С.А.** Ефективність лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу s-аденозилметіоніном **198**
- Pavlovska M.** Dynamics of hormonal parameters in patients with climacteric syndrome in the context of hypothyroidism under the influence of complex therapy with Climact-Hel and Mulimen **203**

## МЕТОДИКИ

- Семененко А.І., Семененко Н.О., Дмитрієв Д.В., Лисенко С.А.** Сучасний стан самостійної роботи студентів медичних вузів при вивченні інтенсивної терапії **208**
- Semenenko A.I., Semenenko N.A., Dmytriiev D.V., Lysenko S.A.** The modern state of self-work of students of medical universities at learning of intensive therapy **208**

## СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА, ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

- Басанець А.В., Булавко М.М.** Вплив санітарно-гігієнічних умов праці шахтарів "Львіввугілля" на розвиток деформуючого артрозу **212**
- Турос О.І., Слаутенко Є.Г., Петросян А.А., Моргульова В.В.** Сучасні можливості оцінки забруднення атмосферного повітря підприємствами свинарської галузі **217**
- Basanets A.V., Bulavko M.M.** The influence of sanitary and hygienic working conditions of miners of "Lvivvuhillia" on the development of deforming arthrosis **212**
- Turos O.I., Slautenko Ye.G., Petrosian A.A., Morguleva V.V.** Modern possibilities of air pollution estimation by pig industry enterprises **217**

## НАУКОВІ ОГЛЯДИ

- Сарафинюк Л.А.** Нові дані щодо дозрівання ооцитів та отримання ембріонів in vitro **222**
- Гаврилюк А.О., Король Т.М., Сорокоумов В.П., Жарлінська Р.Г., Даценко Г.В., Орлова Д.О.** Ішемічний та геморагічний інсульт: патоморфологія, діагностика, лікування та профілактика **226**
- Заїчко Н.В., Некрут Д.О., Луцюк М.Б., Артемчук М.А.** Аналіз деяких гомоцистеїнових протиріч **233**
- Sarafinyuk L.A.** New data concerning oocyte maturation and embryo production in vitro **222**
- Gavrilyuk A.O., Korol T.M., Sorokoumov V.P., Zharlinskaya R.G., Datsenko G.V., Orlova D.O.** Ischemic and haemorrhagic stroke: pathomorphology, diagnosis, treatment and prevention **226**
- Zaichko N.V., Nekrut D.O., Lutsyuk M.B., Artemchuk M.A.** Analysis of some homocysteine contradictions **233**

## ХРОНІКА

- Юрчишина О.А.** Професор Болярський: хірург-новатор, науковець, педагог, громадський діяч (До 140-річчя від дня народження Миколи Миколайовича Болярського) (02.12.1878 - 19.10.1939) **238**

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-01

УДК: 615.015:616.5-002.44:612.08

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ УЛЬЦЕРОГЕННОЇ ДІЇ ПРОПОКСАЗЕПАМУ

Волощук Н.І.<sup>1</sup>, Таран І.В.<sup>1</sup>, Редер А.С.<sup>2</sup>, Головенко М.Я.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018);

<sup>2</sup>ТДВ "ІНТЕРХІМ" (Львосторфська дорога, 86, м. Одеса, Україна, 65080);

<sup>3</sup>Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України (Львосторфська дорога, 86, Одеса, Україна, 65080)

Відповідальний за листування:  
e-mail: voloshchuk@vnmu.edu.ua

Статтю отримано 21 грудня 2017 р.; прийнято до друку 23 лютого 2018 р.

**Анотація.** В експериментах на 94 білих щурах-самцях лінії Вістар досліджено зміни слизової оболонки шлунка за умов введення нового оригінального похідного бензодіазепіну - пропоксазепаму за різних режимів - гострого, субхронічного та хронічного. Вивчення гастротоксичності пропоксазепаму проводили за умов його внутрішньошлункового введення з розчинниками Твін-80 та дистильованої води. Встановлено, що пропоксазепам не виявляє пошкоджуючої дії на шлунок за умов гострого (через 3 години дозами 50, 250, 500 та 1000 мг/кг внутрішньошлунково), а також субхронічного (4 дні в дозі 50 мг/кг внутрішньошлунково) та хронічного введення (28 днів у дозі 0,5 мг/кг внутрішньошлунково), а також не змінює харчової поведінки та загальної активності тварин, що є підтвердженням нешкідливості цієї сполуки, зокрема, на шлунково-кишковий тракт.

**Ключові слова:** бензодіазепіни, пропоксазепам, слизова оболонка шлунка, улцерогенна дія.

#### Вступ

Пропоксазепам 7-бром-5-(о-хлорфеніл)-3-пропокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бензодіазепін-2-он, відноситься до сполук з анальгетичною дією за умов поєданого (соматогенного та нейропатичного) болювого синдрому [7, 12, 13] і за ступенем виразності подекуди перевершував диклофенак та кеторолак. Інноваційність сполуки підтверджено патентом України [7]. При дослідженні фармакологічної активності нових біологічно активних сполук із знеболюючим ефектом важливим є оцінка безпечності їх застосування, особливо з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), адже саме ураження шлунка є класо-специфічним небажаним ефектом для препаратів групи нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) [3]. Протекторна роль слизової оболонки шлунка (СОШ) зумовлена існуванням низки захисних чинників з відповідними механізмами дії, які можуть бути передепітеліальними, епітеліальними та постепітеліальними [6, 11, 14]. Порушення нормального функціонування принаймні одного із зазначених компонентів захисної системи і лежить в основі гастротоксичної дії НПЗЗ, які займають другу сходинку за частотою зареєстрованих в Україні побічних реакцій. Ці препарати зумовлюють 48,7% всіх небажаних ефектів фармакотерапії, з них більше 90,0% - ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Частка побічних реакцій, які викликають НПЗЗ складає 20-25%, і серед них гастроінтестинальну токсичність виявляють у 52,5% випадків [1, 8, 14, 15].

У зв'язку з цим вивчення улцерогенного ефекту у потенціальних НПЗЗ дає змогу судити про безпеку його використання в клінічних умовах, а з іншого - опосередковано стверджувати про вплив цього препарату на біосинтез простагландинів.

Метою роботи стало визначення улцерогенної дії нового оригінального похідного бензодіазепіну - пропоксазепаму, який проходить широкі доклінічні дослідження в Україні.

#### Матеріали та методи

Дослідження проведені на 94 білих щурах-самцях лінії Вістар, отриманих з віварію ДЗ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України", масою 220-250 г. Досліди виконувались однієї пори року (весною), з 9.00 до 11.00. Всі етапи досліджень виконані згідно правил гуманного відношення до експериментальних тварин та Міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами, дотримуючись правил "Європейської конвенції захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою" у відповідності з директивою Ради ЄС 86/609 ЄЄС від 24 листопада 1986 р. про дотримання законів, постанов та адміністративних положень держав ЄС з питань захисту тварин, що використовуються для експериментальної та іншої наукової мети. Під час експериментів тварин утримували в стандартних умовах (12 годинним світлотіньовим режимом та доступом до води та їжі ad libitum) віварію ВНМУ ім. М. І. Пирогова, згідно з передбаченими нормами [4].

Вивчення гастротоксичності пропоксазепаму проводили за внутрішньошлункового введення, оскільки саме такий спосіб введення передбачається в клінічній практиці. Розчинниками слугували Твін-80 та дистильована вода. Розчини готували ex tempore. Ступінь ураження СОШ визначали за трьох режимів введення сполуки: гострого, підгострого та хронічного [9, 10]. Для встановлення гастротоксичності з попередньою харчовою депривацією одноразово вводили щурам пропоксазепам в дозах 50; 250; 500 та 1000 мг/кг. Через 3 години тварин піддавали евтаназії шляхом цервікальної дислокації, вилучали шлунок, розрізали за малою кривизною, промивали фізіологічним розчином та проводили макроскопічне дослідження СОШ. Оцінку улцерогенної дії проводили за 4-х бальною шкалою: 0 балів -

відсутність ушкоджень; 0,5 бали - гіперемія; 1 бал - поодинокі незначні ушкодження (1-3 точкових крововиливи або невеликих виразок); 2 бали - множинні (більше ніж 3) ураження (ерозії, точкові крововиливи) чи 1 виразка великих розмірів; 3 бали - значні та масивні ушкодження слизової оболонки шлунка (ерозії, крововиливи) значних розмірів (діаметр до 4 мм); 4 бали - грубі ушкодження, які охоплюють всю поверхню слизової оболонки (масивні крововиливи, ерозії, перфорації). Визначали середній показник множинності ушкодження СОШ (кількість виразок на тварину) та важкість ушкодження (в балах). Показником ульцерогенності було значення УД50 (доза сполуки, яка викликає ушкодження СОШ і в середньому становить 2 бали).

У випадку субхронічного експерименту сполуку вводили внутрішньошлунково в дозі 50 мг/кг протягом 4 днів, після чого визначали ступінь ушкоджуючої дії на шлунок як в попередньому досліді. У хронічному досліді за умов тривалого застосування, його вводили щурам протягом 28 днів в дозі 0,5 мг/кг. Подальші дослідження проводили як описано вище. Крім цього, оцінювали також зовнішній вигляд і загальний стан тварин (спостерігали за поведінкою, рефlekсами, зокрема "харчовим", станом шерсті, тощо) та додаткові показники стану ШКТ (наявність здуття шлунку та кишечника) та СОШ, а саме наявність гіперемії, геморагій, набряку, порушень складчастості останньої.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм методами варіаційної статистики в програмі STATISTICA 8.0 з використанням непараметричних методів аналізу.

### Результати. Обговорення

Результати дослідження ульцерогенної дії пропоксазепаму в гострому експерименті показали, що на тлі введення сполуки спостерігались деякі зміни поведінки піддослідних тварин на відміну від щурів контрольної групи. Починаючи з дози 50 мг/кг, було відмічено виразну психо-седативну дію: тварини ставали млявими, малорухомими, однак реакції на зовнішні подразники зберігались, споживання води та їжі не відрізнялись від контрольних тварин. Ця дія посилювалась із збільшенням дози.

Після виконання евтаназії, вилучення шлунку та проведення його макроскопічного дослідження, були отримані результати, наведені в таблиці 1. Встановлено, що пропоксазепам має дозо-залежний характер пошкоджуючої дії на СОШ, які було ідентифіковано нами як незначні ерозії та точкові крововиливи.

У дозі 50 мг/кг сполука викликала ураження, важкістю 1 бал лише у 30% тварин. Збільшення дози супроводжувалось підвищенням показника множинності. Важкість ураження відповідала 1, та у окремих тварин 2 балам. Не було виявлено жодної тварини з більш важкими ураженнями СОШ. Максимальний показник середнього балу ушкодження слизової шлунку відмічався при використанні дози 1000 мг/кг, і становив 1,3±0,21.

**Таблиця 1.** Оцінка ульцерогенної дії пропоксазепаму в гострому експерименті (n=10).

№ з/п	Доза, мг/кг	Кількість уражень СОШ різного ступеня				Середній бал	Множинність ураження
		1 бал	2 бали	3 бали	4 бали		
1	50 мг/кг	3	0	0	0	0,2±0,13	0,5±0,34
2	250 мг/кг	5	2	0	0	0,8±0,25	0,9±0,31
3	500 мг/кг	7	3	0	0	1,0±0,21	1,2 ±0,25
4	1000 мг/кг	8	3	0	0	1,3±0,21	2,0±0,37
5	контроль	0	0	0	0	0	0

**Таблиця 2.** Оцінка ульцерогенної дії пропоксазепаму при його введенні щурам протягом 4-х днів (n=10).

Доза, мг/кг	Кількість уражень СОШ різного ступеня				Середній бал	Множинність ураження
	1 бал	2 бали	3 бали	4 бали		
50 мг/кг	6	5	0	0	1,4±0,27	1,9±0,64
контроль	0	0	0	0	0	0

Враховуючи те, що використані дози перевершували середню терапевтичну дозу пропоксазепаму (0,5 мг/кг за анагетичною дією), яка була встановлена в попередніх дослідженнях [7, 12, 13], в 100-2000 разів, можна вважати, що пропоксазепам не чинить пошкоджуючої дії на шлунок за даних умов експерименту.

Враховуючи неможливість встановлення середньої ульцерогенної дози для пропоксазепаму при одноразовому внутрішньошлунковому введенні, в подальшому визначались показники гастротоксичності за умов введення пропоксазепаму внутрішньошлунково протягом 4 днів в дозі 50 мг/кг.

Протягом експерименту не було встановлено летальних випадків, стан тварин та харчова поведінка в контрольній та дослідній групах щурів не відрізнялись. При макроскопічному огляді шлунків контрольних тварин не було виявлено жодних змін. При макроскопічному огляді СОШ щурів на тлі введення пропоксазепаму звертало увагу незначне зменшення складчастості та досить виразне зменшення кількості шлункового слизу.

Підрахунок кількості та ступеню уражень, результати якого представлені в таблиці 2, показав, що як і за умов гострого експерименту, ураження СОШ у тварин відповідали 1-2 балам, більш глибоких або розповсюджених уражень не було виявлено.

Кількість тварин із змінами цілісності шлунка складала 60%, середній ступінь важкості в цій групі мала 1,4±0,27 бали, а множинність - 1,9±0,64 виразок на 1 тварину. Тобто, дослідження підтвердили, що пропоксазепам не має суттєвого пошкоджуючого впливу на шлунок.

На наступному етапі доцільним стало визначення впливу пропоксазепаму на шлунок при тривалому застосуванні (28 днів) в середній ефективній дозі 0,5 мг/кг, яка була встановлена в попередніх дослідженнях.

**Таблиця 3.** Показники ультрогенної дії пропоксазепаму в дозі 0,5 мг/кг в хронічному експерименті (28 днів).

Доза, мг/кг	Кількість уражень СОШ різного ступеня				Середній бал	Множинність ураження
	1 бал	2 бали	3 бали	4 бали		
50 мг/кг	6	5	0	0	1,4±0,27	1,9±0,64
контроль	0	0	0	0	0	0

Протягом експерименту тварини контрольної та дослідної груп не проявляли ознак пригнічення ЦНС, зовнішній вигляд, харчова поведінка їх знаходилась в межах норми. Результати макроскопічного дослідження СОШ засвідчили, що 28-денне внутрішньошлункове введення пропоксазепаму дозі 0,5 мг/кг не проявило негативного впливу на СОШ (табл. 3).

З 14 тварин дослідної групи лише у 4 (28,5 %) спостерігались поодинокі поверхневі ушкодження, які можна оцінити в 1 бал. У 1 щура виявлена виразка 2 ступеня. У цій групі множинність ураження становила 0,5±0,23, а середній бал - 0,4±0,17.

Отримані результати, які свідчать про відсутність пошкоджуючого впливу пропоксазепаму на ШКТ дозволяють припустити, що сполука не спроможна гальмувати активність циклооксигенази 1-го типу, що є характерним для більшості НПЗЗ і є однією з головних причин гастротоксичності препаратів цього класу. Тому виникло питання, які саме механізми залучені в реалізацію знеболюючої дії препарату? Для відповіді на нього нами раніше було проведено поглиблене дослідження [2] антиноціцептивної дії пропоксазепаму з використанням в якості фармакологічних аналізаторів медіаторів болю і запалення та нейромедіаторів. Результати цього дослідження показали, що в механізмах дії пропоксазепаму присутні антибрадикініновий, та ан-

тилейкотрієновий (антиліпоксигеназний) компоненти, при відсутності антициклооксигеназної (антипростагландинової) складової. В механізмах знеболюючого ефекту пропоксазепаму приймають участь дофамінергічна система, NMDA-рецептори, а також альфа-1 адренорецептори. Натомість, вплив на опіодергічну систему, а також інші види адренорецепторів, згідно наших результатів, не має суттєвого значення в антиноціцептивному ефекті пропоксазепаму. Отримані непрямі свідчення щодо взаємодії сполуки з  $\alpha$ 1-субодиницею бензодіазепінового сайту ГАМКА рецепторів, оскільки її знеболююча дія повністю нівелюється малими дозами антагоніста цієї субодиниці бензодіазепінового сайту - флумазнілом. Останні факти були підтверджені при оцінці рецепторно-лігандної взаємодії низки похідних 1,4-бензодіазепіну різного фармакологічного спектру дії, в тому числі і пропоксазепаму на підставі даних молекулярного докінгу, яка виявила специфічне місце зв'язування сполуки, що вивчалась, на одному з двох підцентрів на бензодіазепіновому сайті ГАМКА-рецептора [5].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що пропоксазепам не виявляє пошкоджуючої дії на шлунок за умов гострого, а також підгострого та хронічного введення, а також не змінює харчової поведінки та загальної активності тварин, що є підтвердженням нешкідливості цієї сполуки, зокрема, на шлунково-кишковий тракт.

Подальші дослідження інших можливих проявів підгострої та хронічної токсичності пропоксазепаму дадуть змогу більш чітко окреслити його фармакодинамічні особливості та стати експериментальним підґрунтям для клінічних випробувань.

### Список посилань

1. Бенца, Т. М. (2007). Поражение пищеварительной системы нестероидными противовоспалительными препаратами. *Рациональная фармакотерапия*, 4(5). Взято с <http://rpt.health-ua.com/article/67.html>
2. Волощук, Н. І., Редер, А. С., Головенко, М. Я., Таран, І. В. & Пащинська, О. С. (2017). Фармакологічний аналіз нейрохімічних антиноціцептивних механізмів дії пропоксазепаму. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 1(53), 3-11.
3. Каратеев, А. Е. (2009). НПВП-ассоциированная патология верхних отделов ЖКТ: современные аспекты проблемы. Взято с <http://medi.ru/doc/g421512.htm>
4. Кожем'якін, Ю. М., Хромов, О. С., Філоненко, М. А. & Сайфетдінова, Г. А. (2002). *Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними*. Державний фармакологічний центр МОЗ України. Київ.
5. Ларіонов, В. Б. & Головенко, М. Я. (2017). Молекулярний докінг бенздіазепінів - алостеричних модуляторів ГАМК-рецептору. *Фармакологія та лікарська токсикологія*, 5(53), 38-49.
6. Насонов, Е. Л. & Каратеев, А. Е. (2000). Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть 1). *Клиническая медицина*, 3, 4-7.
7. Редер, А. С., Андронаті, С. А., Головенко, М. Я., Павловський, В. І., Кабанова, Т. А., Халімова, О. І., ... Волощук, Н. І. (2017). Патент України на винахід № 115205. Київ: Державне патентне відомство України.
8. Степанов, Ю. М. & Бреславец, Ю. С. (2013). Динамика содержания ЦОГ-2 в слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне медикаментозной коррекции НПВП-гастропатий. *Гастроентерологія*, 1, 24-27.
9. Стефанов, О. В. (Ред.). (2001). *Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації)*. Київ: Авіцена.
10. Хабриев, Р. У. (Ред.). (2005). *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. Москва: ОАО Изд-во "Медицина".
11. Brzozowski, T., Konturek, P. C., Konturek, S. J. Brzozowska, I. & Pawlik, T. (2005). Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *Journal of physiology and pharmacology*, 56(5), 33-55.
12. Golovenko, N. Ya., Larionov, V. B., Reder, A. S. & Valivodz', I. P. (2017). An effector analysis of the interaction of propoxazepam with antagonists of GABA and Glycine receptors. *Neurochemical Journal*, 11(4), 302-308.
13. Golovenko, N. Ya., Larionov, V. B., Reder, A. S., Voloshchuk, N. I., Valivodz, I. P. & Taran, I. V. (2016). GABA-ergic system activation by propoxyderivative of 1,4-benzodiazepine in models of neuropathic pain and corazol-induced seizures. *Journal NAMNU*, 22(3-4), 318-24.

14. Laine, L., Takeuchi, K. & Tarnawski, A. (2008) Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*, 135(1), 41-60.
15. Laporte, J., Ibanez, L. & Vidal, X. (2010). Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. *Drug. Saf.*, 27, 411-420.

## References

- Benca, T. M. (2007). Porazhenie pishchevaritel'noy sistemy nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami. [The defeat of the digestive system with nonsteroidal anti-inflammatory drugs]. *Ratsionalnaya farmakoterapiya - Rational pharmacotherapy*, 4(5). Vzyato s <http://rpt.health-ua.com/article/67.html>.
- Voloshchuk, N. I., Reder, A. S., Holovenko, M. Ya., Taran, I. V. & Pashynska, O. S. (2017). Farmakolohichniy analiz neirokhimichnykh antynotsytseptivnykh mekhanizmv dii propoksaazepamu. [Pharmacological analysis of neurochemical antinociceptive mechanisms of proxepam action]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia - Pharmacology and drug toxicology*, 1(53), 3-11.
- Karateev, A. E. (2009). NPVP-associiovannaya patologiya verhnih otdelov ZhKT: sovremennye aspekty problemy. [NSAID-associated pathology of the upper gastrointestinal tract: modern aspects of the problem]. Vzyato s - Retrieved from <http://medi.ru/doc/g421512.htm>.
- Kozhemiakin, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. A. & Saifetdinova, H. A. (2002). *Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy. [Scientific and practical recommendations for the maintenance of laboratory animals and work with them]*. Derzhavnyi farmakolohichniy tsentr MOZ Ukrainy. Kyiv - State Pharmacological Center of the Ministry of Health of Ukraine. Kiev.
- Larionov, V. B. & Holovenko, M. Ya. (2017). Molekuliarni dokinh benzodiazepiniv - alosterychnykh modulatoriv HAMK-retseptoru. [Molecular docking of benzodiazepines - allosteric modulators of the GABA receptor]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia - Pharmacology and drug toxicology*, 5(53), 38-49.
- Nasonov, Ye. L. & Karateyev, A. Ye. (2000). Porazheniya zheludka, svyazannyye s priyemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (chast' 1). [Lesions of the stomach associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (part 1)]. *Klinicheskaya meditsina - Clinical Medicine*, 3, 4-7.
- Reder, A. S., Andronati, S. A., Holovenko, M. Ya., Pavlovskyy, V. I., Kabanova, T. A., Khalimova, O. I., ... Voloshchuk, N. I. (2017). Patent Ukrainy na vynakhid № 115205. [Patent of Ukraine for invention № 115205]. Kyiv: Derzhavne patentne vidomstvo Ukrainy - Kyiv: State Patent Office of Ukraine.
- Ctepanov, Yu. M. & Breslavets, Yu. S. (2013). Dinamika soderzhaniya COG-2 v slizistoy zheludka i dvenadcatiperstnoy kishki na fone medikamentoznoy korrektsii NPVP-gastropatij. [Dynamics of COX-2 content in the stomach and duodenal mucosa on the background of drug-induced correction of NSAIDs-gastropathies]. *Hastroenterolohii - Gastroenterology*, 1, 24-27.
- Stefanov, O. V. (Red.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv (metodychni rekomendatsii). [Preclinical research of medicinal products (methodical recommendations)]*. Kyiv: Avitsena - Kiev: Avicenna.
- Habrieu, R. U. (Red.). (2005). *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshstv. [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]*. Moskva: OAO Izd-vo "Medicina" - Moscow: Public corporation Publishing house "Medicine".
- Brzozowski, T., Konturek, P. C., Konturek, S. J. Brzozowska, I. & Pawlik, T. (2005). Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *Journal of physiology and pharmacology*, 56(5), 33-55.
- Golovenko, N. Ya., Larionov, V. B., Reder, A. S. & Valivodzh, I. P. (2017). An effector analysis of the interaction of propoxazepam with antagonists of GABA and Glycine receptors. *Neurochemical Journal*, 11(4), 302-308. doi: 10.1134/S1819712417040043
- Golovenko, N. Ya., Larionov, V. B., Reder, A. S., Voloshchuk, N. I., Valivodzh, I. P. & Taran, I. V. (2016). GABA-ergic system activation by propoxyderivative of 1,4-benzodiazepine in models of neuropathic pain and corazol-induced seizures. *Journal NAMNU*, 22(3-4), 318-24. doi: 10.2174/157015908783769653
- Laine, L., Takeuchi, K. & Tarnawski, A. (2008) Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*, 135(1), 41-60. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.030.
- Laporte, J., Ibanez, L. & Vidal, X. (2010). Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. *Drug. Saf.*, 27, 411-420. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02759.x

**Волощук Н.І., Таран І.В., Редер А.С., Головенко М.Я.**

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ УЛЬЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОПОКСАЗЕПАМА

**Аннотация.** В экспериментах на 94 белых крысах-самцах линии Вистар изучены изменения слизистой оболочки желудка после введения нового оригинального производного бензодиазепина - пропоксазепам в разных режимах - остром, подостром и хроническом. Изучение гастротоксичности пропоксазепам проводили в условиях его внутрижелудочного введения с растворителями Твин-80 и дистиллированной воды. Установлено, что пропоксазепам не выявляет повреждающего действия на желудок как при остром (через 3 часа в дозах 50, 250, 500 и 1000 мг/кг внутрижелудочно), а также подострого (4 дня в дозе 50 мг/кг внутрижелудочно) и хронического введения (28 дней в дозе 0,5 мг/кг внутрижелудочно), а также не изменяет пищевого поведения и общей активности животных, что является свидетельством отсутствия повреждающего действия этого вещества, в частности, на желудочно-кишечный тракт.

**Ключевые слова:** бензодиазепины, пропоксазепам, слизистая оболочка желудка, ulcerogenic action.

**Voloshchuk N.I., Taran I.V., Reder A.S., Golovenko M.Ya.**

## EXPERIMENTAL STUDY OF ULCEROGENIC ACTION OF PROPOXAZEPAM

**Annotation.** In experiments on 94 white male rats in the Wistar line, were studied changes in the gastric mucous under the acute, subchronic and chronic conditions after introduction of a new original derivative of benzodiazepine - proxazepam. The study of gastrototoxicity of propoxazepam was carried out under conditions of its intragastric administration with Tween-80 solvents and distilled water. It has been established that propoxazepam does not exhibit a damaging effect on the stomach in the conditions of acute (3 hours after, 50, 250, 500 and 1000 mg/kg perorally), as well as subacute (within 4 days, 50 mg/kg perorally) and chronic (within 28 days, 0.5 mg/kg perorally) administration, and also does not change the dietary behavior and general activity of animals, which is confirmation of harmlessness of this compound, in particular, on the gastrointestinal tract.

**Keywords:** benzodiazepines, propoxazepam, stomach mucous membrane, ulcerogenic action.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-02

УДК: 575.174.2

## ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ МІСЬКИХ І СІЛЬСЬКИХ ПОПУЛЯЦІЙ ХЕРСОНСЬКОЇ ОБЛАСТІ ЗА ЧАСТОТОЮ ВРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ ТА РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ

Лановенко О.Г.

Херсонський державний університет (вул. Університетська, 27, м. Херсон, Україна, 73000)

Відповідальний за листування:  
e-mail: lanovenko2708@gmail.com

Статтю отримано 25 грудня 2017 р.; прийнято до друку 23 лютого 2018 р.

**Анотація.** Проблема диференційної поширеності вроджених вад розвитку та репродуктивних втрат в українських популяціях стає особливо актуальною на фоні посилення дії екологічних і генетико-демографічних факторів, здатних впливати на їх генофонд. Мета дослідження - протягом тривалого моніторингу визначити наявність статистично достовірних відмінностей між сільськими популяціями Херсонської області за частотою вроджених вад новонароджених, мимовільних викиднів і мертвонароджень для подальшого виявлення причин виявленої гетерогенності. При розрахунку частоти наведених показників у міських і сільських популяціях використані матеріали обласного медико-статистичного реєстру (медична форма 21, 13, 49). Статистичне обчислення отриманих результатів (розрахунок довірчих інтервалів та достовірності відмінностей) проведено із застосуванням програм STATISTICA та Microsoft Excel 9-2000. Встановлено, що між міськими та сільськими популяціями існують суттєві відмінності за поширеністю вроджених вад і репродуктивних втрат. У місті Херсоні за період 2000-2013 рр. середня частота вад розвитку ( $37,8 \pm 11,3\%$ ) і мертвонароджень ( $8,2 \pm 1,1\%$ ) суттєво перевищила аналогічні показники в сільських популяціях (відповідно  $23,9 \pm 1,4\%$  та  $4,8 \pm 0,6\%$ ). Але в сільських популяціях частота мимовільних викиднів виявилася значно вищою ( $31,2 \pm 1,9\%$ ), ніж в обласному центрі ( $18,9 \pm 2,1\%$ ). Крім того, за цими показниками спостерігається суттєва диференціація між сільськими популяціями. Поширеність вроджених вад розвитку немовлят у регіоні відбувається за рахунок підвищення частоти "модельних" вад ( $r=0,69$ ,  $p<0,05$ ), які мають суттєвий спадковий компонент. З'ясовано, що в міській херсонській популяції порівняно висока частота постнатальних порушень свідчить про послаблення "просіюючої" дії природного добору. Навпаки, в сільських популяціях добір елімінує більшість нежиттєздатних ембріонів на ранніх термінах вагітності, про що свідчить порівняно висока поширеність мимовільних викиднів. У перспективі необхідно встановити наявність кореляційних зв'язків між показниками поширеності вродженої і спадкової патології у популяціях та параметрами їх генетико-демографічної структури.

**Ключові слова:** вроджені вади розвитку, мимовільні викидні, мертвонародження, популяція, поширеність, природний добір.

### Вступ

У структурі причин смертності немовлят та неонатальної смертності вроджені аномалії займають друге місце після станів, що виникли в перинатальному періоді. Серед профілактичних програм, спрямованих на зниження частоти вроджених вад розвитку (ВВР) у дітей, значне місце посідає система моніторингу поширеності ВВР, спрямована на виявлення змін їх популяційних частот, яка проводиться нині в більшості країн світу та базується на обліку хворих дітей з ВВР [1].

У зв'язку з визнанням мультифакторної природи більшості захворювань людини важливого значення набуває вивчення ролі генетичної складової їх поширеності, яка в науковій вітчизняній літературі проаналізована недостатньо.

В Україні поширеність ВВР серед живо-, мертвонароджених і плодів, абортів за генетичними причинами, варіює по регіонах, причому різниця в частотах може бути зумовлена дією як генетичних, так і зовнішніх факторів [4].

В Україні спостерігається стабілізація показника поширеності ВВР на певному рівні та навіть деяке його зниження в усіх регіонах, окрім південного. Але між окремими регіонами України існують суттєві відмінності

за загальною частотою вроджених вад серед новонароджених і викиднів [4]. Зокрема, в західному та східному регіонах поширеність ВВР є суттєво вищою (відповідно  $32,56 \pm 0,09\%$  і  $31,3 \pm 0,07\%$ ) за середній показник в Україні ( $26,83 \pm 0,08\%$ ) за 2002-2011 рр., що служить свідомством наявності відмінностей генофондів популяцій цих регіонів між собою та з іншими регіонами України, а також дозволяє висунути припущення про переважаючу генетичну обумовленість ВВР серед причин поширеності [3]. Серед усіх областей України тільки в чотирьох з них - Хмельницькій, Чернівецькій, Миколаївській і Херсонській - частота вроджених вад збільшилася за період 2007-2011 роки. Особливе занепокоєння викликає статистично достовірне зростання поширеності ВВР серед живо-, мертвонароджених і плодів, абортів за генетичними причинами, в Херсонській області - з  $32,26 \pm 0,12\%$  в 2002-2006 роках до  $42,20 \pm 0,13\%$  в 2007-2011 роках [4].

У Херсонській області загальна частота вроджених вад розвитку серед новонароджених за роками дослідження (2000-2013 рр.) прямо корелює з частотою модельних вад ( $r=0,69$ ,  $p<0,05$ ), що свідчить про те, що зростання поширеності ВВР у регіоні обумовлене пе-

реважно зростанням частоти вад строгого обліку, які мають спадкову компоненту [2].

Проблема диференційної поширеності вроджених вад розвитку (ВВР) та репродуктивних втрат в українських популяціях стає особливо актуальною на фоні посилення дії екологічних і генетико-демографічних факторів, здатних впливати на їх генофонд та діяти на плід, порушуючи його розвиток [2].

*Мета* дослідження - протягом тривалого моніторингу визначити наявність статистично достовірних відмінностей між сільськими популяціями Херсонської області за частотою вроджених вад новонароджених, мимовільних викиднів і мертвнонароджень для подальшого виявлення причин виявленої гетерогенності.

### Матеріали та методи

Об'єктом дослідження є міські та сільські популяції постійного населення Херсонської області. При розрахунку популяційної частоти вад розвитку для міста або району Херсонської області використані матеріали обласного медико-статистичного реєстру про загальну кількість новонароджених, народжених живими та мертвнонароджених дітей, а також про кількість випадків мимовільних викиднів, народження дітей з вадами розвитку, у тому числі з вадами розвитку, що підлягають суворій реєстрації (медична форма 21, 13, 49). Статистичне обчислення отриманих результатів (розрахунок довірчих інтервалів та достовірності відмінностей) проведено із застосуванням програм STATISTICA та Microsoft Excel 9-2000.

### Результати. Обговорення

На основі статистичних даних Херсонського обласного медико-статистичного реєстру про загальну кількість новонароджених дітей з ВВР нами проаналізована динаміка поширеності цього показника в міських і сільських популяціях Херсонської області за період 2000-2013 роки (табл. 1).

Частота вроджених вад збільшується майже в усіх районах Херсонської області (з 20,2±1,4‰ до 27,6±1,3‰), найбільш суттєво - в обласному центрі (з 23,14± 4,4‰ до 52,54± 22,0‰) та в середньому за 14-річний період становила відповідно 23,9±1,4‰ та 37,8±11,3‰. Між деякими популяціями області виявлені достовірні відмінності за цим показником: частота ВВР суттєво вища в Білозерському (36,1±5,3‰), Бериславському (45,5±7,0‰), Високопільському (29,3±4,4‰), Голопристанському (29,9±6,9‰), Скадовському (32,8±4,7‰), Цюрупинському (31,6±2,1‰), Чаплинському (28,5±5,9‰) районах. Навпаки, частота ВВР серед новонароджених достовірно нижча в Великолепетиському, Верхньорогачицькому, Генічеському, Горностаївському, Нижньосірогозському, Нововоронцовському районах (12,0-17,8‰). Аналіз поширеності мимовільних викиднів у регіоні також показав суттєву диференціацію популяцій за цим показником, хоча загальною тенденцією для області в цілому є зниження їх

**Таблиця 1.** Поширеність ВВР серед новонароджених у Херсонській області (2000-2013 роки, ‰).

Райони області	Роки		
	2000-2006	2007-2013	2000-2013
Білозерський	18,9±4,2	53,3±6,3*	36,1±5,3*
Бериславський	52,5± 12,8*	38,4±6,9	45,5±7,0*
Великоолександрівський	27,1±7,4	23,2±6,0	25,2±4,6
Великолепетиський	7,3±1,6	21,5±5,2	14,4±3,0
Верхньорогачицький	13,9±5,3	12,6±3,9	13,3±3,1
Високопільський	22,0±5,6	36,6±5,7	29,3±4,4*
Генічеський	24,0±3,5	11,6±3,3	17,8±2,9
Голопристанський	14,1±3,1	45,6±10,0	29,9±6,9*
Горностаївський	10,8±3,6	16,1±5,2	13,5±3,0
Іванівський	12,2±4,1	29,5±7,3	20,8±4,3
Каланчацький	20,0±5,3	22,3±4,3	21,0±3,4
Каховський	23,0±2,8	28,4±2,3	25,7±1,8
Нижньосірогозський	8,8±1,3	15,2±5,3	12,0±2,9
Нововоронцовський	10,7±2,0	15,4±2,2	13,1±1,6
Новотроїцький	18,2±4,2	22,6±4,1	20,4±2,9
Скадовський	33,2±5,2*	32,3±6,7	32,8±4,7*
Цюрупинський	30,6±3,3*	32,6±2,7	31,6±2,1*
Чаплинський	17,0±2,2	40,0±27,5	28,5±5,9*
<b>Разом в районах</b>	<b>20,2±1,4</b>	<b>27,6±1,3</b>	<b>23,9±1,4</b>
Херсон	23,1±4,4	52,5±22,0*	37,8±11,3
<b>Разом по області</b>	<b>22,3±5,4</b>	<b>40,1 ± 13,2</b>	<b>31,2±11,4</b>

**Примітка.** \* - відмінності є статистично достовірними при  $p < 0,05$ .

частоти як в районних популяціях (з 37,1±1,2‰ до 25,8±1,4‰), так і в обласному центрі (з 24,7±2,0‰ до 13,2±1,4‰) (табл. 2).

Середня частота мимовільних викиднів є суттєво меншою в місті Херсоні (18,9±2,1‰) порівняно із аналогічним показником у районах області (31,2±1,9‰). Достовірно перевищувала цей рівень поширеність мимовільних викиднів у Бериславському (43,3±5,6‰), Верхньорогачицькому (57,8±11,7‰), Іванівському (75,0±6,2‰), Каланчацькому (75,5±8,1‰), Нижньосірогозському (53,4±5,9‰), Нововоронцовському (86,7±12,4‰), Новотроїцькому (59,9±5,4‰) районах. У Горностаївському, Голопристанському, Каховському, Скадовському, Цюрупинському районах поширеність мимовільних викиднів в середньому за період 2000-2013 рр. виявилася достовірно нижчою (9,8-19,1‰) в порівнянні із середнім показником (31,2±1,9‰).

Нами проведений аналіз динаміки частоти мертвнонароджень (табл. 3).

Показник частоти мертвнонародження в обласному центрі опинився достовірно вищим (8,2±1,1‰) порівняно з аналогічним показником у районних популяціях (4,8±0,6‰). Показник частоти випадків мертвнонароджень достовірно перевищив середній рівень у Біло-

**Таблиця 2.** Поширеність мимовільних викиднів серед новонароджених у Херсонській області (2000-2013 роки, ‰).

Райони області	Роки		
	2000-2006	2007-2013	2000-2013
Білозерський	36,5±6,9	22,7±4,2	28,7±4,4
Бериславський	58,1±6,4	29,9±3,9	43,3±5,6*
Великоолександрівський	28,3±1,1	22,0±4,7	24,9±2,5
Великолепетиський	33,5±10,1	16,7±3,6	23,5±5,4
Верхньорогачицький	67,9±19,6	46,6±14,4	57,8±11,7*
Високопільський	28,3±2,4	36,5±11,8	32,9±6,0
Генічеський	54,3±15,2	39,9±4,6	40,9±8,1
Голопристанський	7,9±4,5	10,3±5,8	9,8±3,4
Горностаївський	25,2±9,1	0	11,1±5,7
Іванівський	77,8±9,5	73,0±8,7	75,0±6,2*
Каланчацький	97,0±5,5	51,5±7,1	75,5±8,1*
Каховський	22,9±1,2	15,8±2,0	19,1±1,6
Нижньосірогоський	54,7±8,2	57,0±8,8	53,4±5,9*
Нововоронцовський	111,7±11,3	63,0±13,1	86,7±12,4*
Новотроїцький	58,1±8,0	65,3±7,6	59,9±5,4*
Скадовський	21,2±2,6	4,3±1,1	12,8±2,7
Цюрупинський	19,9±7,2	17,1±2,8	17,7±3,7
Чаплинський	33,0±4,5	22,5±4,9	28,3±3,1
<b>Разом в районах</b>	<b>37,1±1,2</b>	<b>25,8±1,4</b>	<b>31,2±1,9</b>
Херсон	24,7±2,0	13,2±1,4	18,9±2,1
<b>Разом по області</b>	<b>30,9±1,6</b>	<b>19,5±1,4</b>	<b>25,1±2,0</b>

**Примітка.** \* - відмінності є статистично достовірними при  $p < 0,05$ .

зерському (8,4±1,3‰), Високопільському (7,4±1,8‰), Генічеському (6,2±1,1‰), Нижньосірогоському (8,3±1,3‰), Чаплинському (6,1±1,7‰) районах. Навпаки, достовірно нижчими значеннями відрізнялися показники поширеності випадків мертворожень в Голопристанському (2,1±0,7‰), Горностаївському (2,4±1,2‰), Верхньорогачицькому (2,7±1,2‰) районах.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Між міськими та сільськими популяціями виявлені суттєві відмінності за поширеністю ВВР і репродуктивних втрат. У Херсоні за період 2000-2013 рр. показники частоти ВВР (37,8±11,3‰) і мертворожень (8,2±1,1‰) суттєво перевищили аналогічні показники в районних популяціях (відповідно 23,9±1,4‰ та 4,8±0,6‰). Натомість у сільських популяціях частота мимовільних викиднів виявилася значно вищою (31,2±1,9‰), ніж в обласному центрі (18,9±2,1‰). Крім того, спостерігається суттєва диференціація між районними популяціями за цими показниками.

### Список посилань

1. Демикова, Н. С. (2003). Мониторинг врожденных пороков развития и его значение в изучении их эпидемиоло-

**Таблиця 3.** Динаміка частоти мертворожень у Херсонській області (2000-2013 роки, ‰).

Райони області	Роки		
	2000-2006	2007-2013	2000-2013
Білозерський	5,2±1,2	11,2±1,9	8,4±1,3*
Бериславський	2,7±0,7	3,5±0,7	3,0±0,4
Великоолександрівський	2,1±1,2	6,9±1,9	4,6±1,2
Великолепетиський	0	9,7±1,8	5,3±1,5
Верхньорогачицький	5,4±1,7	0	2,7±1,2
Високопільський	7,7±2,4	7,3±2,7	7,4±1,8*
Генічеський	4,3±0,9	8,3±1,7	6,2±1,1*
Голопристанський	0	4,0±0,9	2,1±0,7
Горностаївський	0	4,8±1,9	2,4±1,2
Іванівський	2,5±1,3	8,8±0,9	5,2±1,1
Каланчацький	3,6±1,4	8,8±2,3	5,7±1,5
Каховський	3,0±0,9	7,1±1,2	5,3±1,0
Нижньосірогоський	8,8±1,8	6,9±2,3	8,3±1,3*
Нововоронцовський	3,4±1,9	6,9±2,3	5,1±1,5
Новотроїцький	2,4±0,5	4,8±0,9	3,4±0,6
Скадовський	5,2±1,1	1,3±0,4	3,2±0,9
Цюрупинський	2,8±1,4	4,5±1,7	3,8±1,0
Чаплинський	3,9±1,2	9,7±3,1	6,1±1,7*
<b>Разом в районах</b>	<b>4,3±1,2</b>	<b>6,3±0,6</b>	<b>4,8±0,6</b>
Херсон	7,8±0,5	8,6±1,0	8,2±1,1
<b>Разом по області</b>	<b>6,1±0,8</b>	<b>7,5±0,8</b>	<b>6,5±0,8</b>

**Примітка.** \* - відмінності є статистично достовірними при  $p < 0,05$ .

2. Найбільша частота ВВР серед новонароджених виявлена в популяціях Білозерського, Бериславського, Високопільського, Голопристанського, Скадовського, Цюрупинського, Чаплинського районів (28,5-45,5‰). Частота мимовільних викиднів суттєво вища в Генічеському, Іванівському, Каланчацькому, Нижньосірогоському, Нововоронцовському, Новотроїцькому районах (40,9-86,7‰) при одночасно низьких показниках частоти ВВР у цих районах.

3. Поясненням виявленої закономірності в сільських популяціях можуть служити особливості дії природного добору, який елімінує більшість нежиттєздатних плодів на ранніх термінах вагітності. Навпаки, в міській херсонській популяції природний добір не виявляє "просіюючої" дії на ранніх термінах гестації, що призводить до підвищення частоти постнатальних порушень.

Надалі нам необхідно виявити наявність кореляційних зв'язків між поширеністю ВВР і репродуктивних втрат у популяціях та динамікою таких важливих генетико-демографічних параметрів, як шлюбно-етнічна структура, місце народження подружжя, індекс ендогамії, коефіцієнт інбридингу.

г.и. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 48 (4), 13-17.



2. Лановенко, О. Г. (2014). Регіональний моніторинг природжених вад розвитку в Херсонській області. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*, 64, 177-183.
3. Лановенко, О. Г. (2017). Динаміка поширеності вроджених вад розвитку в регіонах України та їх структура в Херсонській області. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 4 (6), 175-180.
4. Тимченко, О. І., Линчак, О. В., Процюк, О. В., Микитенко, Д. А., Омельченко, Э. М., Поканевич, Т. М. ... Педан, Л. Р. (2014). Распространенность и факторы риска врожденных пороков развития новорожденных в Украине. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 14 (4), 39-43.

## References

1. Demikova, N. S. (2003). Monitoring vrozhdennykh porokov razvitiya i ego znachenie v izuchenii ih epidemiologii. [Monitoring of congenital malformations and its importance in the study of their epidemiology]. *Rossiyskiy vestnik*

*perinatologii i pediatrii - The Russian herald of perinatology and pediatrics*, 48 (4), 13-17.

2. Lanovenko, O. H. (2014). Rehionalnyi monitorynh pryrodzhennykh vad rozvytku v Khersonskii oblasti. [Rehionalnyi monitorynh pryrodzhennykh vad rozvytku v Khersonskii oblasti]. *Visnyk Lvivskoho universytetu. Serii biologichna - Visnyk of Lviv University. Biological series*, 64, 177-183.
3. Lanovenko, O. H. (2017). Dynamika poshyrenosti vrozhennykh vad rozvytku v rehionakh Ukrainy ta yikh struktura v Khersonskii oblasti. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biologii ta sportu - Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 4 (6), 175-180.
4. Timchenko, O. I., Linchak, O. V., Procyuk, O. V., Mikitenko, D. A., Omelchenko, E. M., Pokanevich, T. M. ... Pedan, L. R. (2014). Rasprostranennost i faktory riska vrozhdennykh porokov razvitiya novorozhdennykh v Ukraine. [Prevalence and risk factors of congenital malformations of newborns in Ukraine]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa - The Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist*, 14 (4), 39-43.

**Лановенко Е.Г.**

### ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ГОРОДСКИХ И СЕЛЬСКИХ ПОПУЛЯЦИЙ ХЕРСОНСКОЙ ОБЛАСТИ ПО ЧАСТОТЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ И РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

**Аннотация.** Проблема дифференциальной распространенности врожденных пороков развития и репродуктивных потерь в украинских популяциях становится особенно актуальной на фоне усиления действия экологических и генетико-демографических факторов, способных влиять на их генофонд. Цель исследования - в течение длительного мониторинга определить наличие статистически достоверных различий между сельскими популяциями Херсонской области по частоте врожденных пороков новорожденных, самопроизвольных выкидышей и мертворождений для дальнейшего выявления причин выявленной гетерогенности. При расчете частоты приведенных показателей в городских и сельских популяциях использованы материалы областного медико-статистического регистра (медицинская форма 21, 13, 49). Статистическое вычисления полученных результатов (расчет доверительных интервалов и достоверности различий) проведено с применением программ STATISTICA и Microsoft Excel 9-2000. Установлено, что между городскими и сельскими популяциями существуют существенные различия по распространенности врожденных пороков и репродуктивных потерь. В городе Херсоне за период 2000-2013 гг. средняя частота пороков развития ( $37,8 \pm 11,3 \%$ ) и мертворождений ( $8,2 \pm 1,1 \%$ ) существенно превысила аналогичные показатели в сельских популяциях (соответственно  $23,9 \pm 1,4 \%$  и  $4,8 \pm 0,6 \%$ ). Но в сельских популяциях частота самопроизвольных выкидышей оказалась значительно выше ( $31,2 \pm 1,9 \%$ ), чем в областном центре ( $18,9 \pm 2,1 \%$ ). Кроме того, по этим показателям наблюдается существенная дифференциация между сельскими популяциями. Распространенность врожденных пороков развития новорожденных в регионе происходит за счет повышения частоты "модельных" пороков ( $r=0,69$ ,  $p<0,05$ ), которые имеют существенный наследственный компонент. Установлено, что в городской херсонской популяции сравнительно высокая частота постнатальных нарушений свидетельствует об ослаблении "просеивающего" действия естественного отбора. Напротив, в сельских популяциях отбор элиминирует большинство нежизнеспособных эмбрионов на ранних сроках беременности, о чем свидетельствует сравнительно высокая распространенность самопроизвольных выкидышей.

**Ключевые слова:** врожденные пороки развития, самопроизвольные выкидыши, мертворождения, популяция, распространенность, естественный отбор.

**Lanovenko O.G.**

### DIFFERENTIATION OF URBAN AND RURAL POPULATIONS OF KHERSON REGION ON THE FREQUENCY OF CONGENITAL MALFORMATIONS AND REPRODUCTIVE LOSSES

**Annotation.** The problem of differential prevalence of congenital malformation and reproductive losses in Ukrainian populations becomes especially relevant in the context of increasing the impact of environmental and genetic and demographic factors that can influence their gene pool. The purpose of the study is to determine, during long-term monitoring, the statistically significant differences between the rural populations of Kherson oblast on the incidence of birth defects, involuntary miscarriages and stillbirths, in order to further identify the causes of detected heterogeneity. In calculating the frequency of these indicators in urban and rural populations, the materials of the regional medical-statistical register (medical form 21, 13, 49) are used. The statistical computation of the results obtained (calculation of confidence intervals and the reliability of the differences) was carried out using STATISTICA and Microsoft Excel 9-2000 programs. It has been established that there are significant differences between urban and rural populations in the prevalence of congenital malformations and reproductive losses. In Kherson, for the period of 2000-2013, the average incidence of developmental defects ( $37.8 \pm 11.3\%$ ) and stillbirths ( $8.2 \pm 1.1\%$ ) significantly exceeded similar rates in rural populations (respectively  $23.9 \pm 1.4\%$  and  $4.8 \pm 0.6\%$ ). However, in rural populations, the incidence of involuntary miscarriages was significantly higher ( $31.2 \pm 1.9\%$ ) than in the oblast center ( $18.9 \pm 2.1\%$ ). In addition, according to these indicators there is a significant differentiation between rural populations. The prevalence of birth defects in infants in the region is due to an increase in the frequency of "model" defects ( $r=0.69$ ,  $p<0.05$ ), which have a significant hereditary component. It was found that in the urban Kherson population, the relatively high frequency of postnatal violations testifies to the weakening of the "sifting" effect of natural selection. On the contrary, selection in rural populations eliminates most of the non-viable embryos in the early stages of pregnancy, as evidenced by the relatively high prevalence of involuntary miscarriages. In the long term, it is necessary to establish the correlation between the indices of the incidence of congenital and hereditary pathology in populations and the parameters of their genetic and demographic structure.

**Keywords:** congenital malformations, involuntary miscarriages, stillbirths, population, prevalence, natural selection.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-03

UDC: 611.711.7:572.51

## THE HUMAN SACRUM SHAPE: METAMORPHOSES AND RELATION OF ITS PARTS

*Cherkasov V.G., Malikov O.V.*

Bogomolets National Medical University (T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, Ukraine, 01601)

Відповідальний за листування:  
e-mail: alexandrvm@ukr.net

Received 12 December, 2017; Accepted 26 January, 2018

**Annotation.** *The human sacrum shape and its metamorphoses should be considered due to their effect, primarily mechanical, predisposing for the vertebral column function evolution. The aim of the study is to define the human sacrum shapes and explain for such variability. The object of the study is represented with 68 sacrums obtained from the review collection of anatomical study preparations of the Bogomolets National Medical University Department of Anatomy. Each of the known human sacrum shapes represents the stage of the process of "sinking" of the sacral vertebrae bodies into the sacrum, with simultaneous fixation of external apices of their lateral parts in the sacroiliac joint. Generally, metamorphoses of the sacrum shape make up an accommodation for the new mechanical conditions as well as causal external factors. The sacrum continuously sustains multiple factors' effects in each moment of the human life, which affects its shape and metamorphoses. The analysis of the human sacrum shape and functions reveals important instances: first, certain parts of the sacrum don't preserve permanent relations; secondly, alterations in these relations keep to a certain sequence. This issue permits us to consider various sacrum shapes as sequential stages of the same process, occurring in the human body.*

**Keywords:** *sacrum, vertebral column, shape, functions.*

### Introduction

The sacrum is particularly important if regarded as the issue of comparative anatomy. The human differs from the animals not only by the intensive development of central nervous system, but fact that during evolution motion function was assumed by the lower extremities, due to straightening or unbending of the vertebral column, changing its position from almost horizontal to the vertical one. The weight of the upper body, head and upper extremities comes across the sacrum, burdening the lower extremities, the sacrum correspondingly being modified due to new mechanical conditions.

The *aim* of the study is to define the human sacrum shapes and explain for such variability.

### Materials and methods

The object of the study is represented with 68 sacrums obtained from the review collection of anatomical study preparations of the Bogomolets National Medical University Department of Anatomy [3].

### Results. Discussion

There is no alive being which wouldn't change with time. The shapes are continuously changing. This may be illustrated by the sacrum example. Any contraction and curvature of the lower extremities, various traumas of the body bones junction, rickets, vertebral column deformities, retention of the fetus at labour, inconsiderable alterations of the right and left body sides' equilibrium - all this quickly reflects in the sacrum condition, changing its shape. All conditions which may affect the sacrum shape changes may be casual, but the alteration would not be casual, representing an accommodation to the new mechanical conditions. Sacrum sustains permanent effects of various factors in each

moment, which affects basic shape of the sacrum and its metamorphoses [1, 4].

The amount of the sacral vertebrae isn't the predetermining factor, the same should be regarded related to other peculiarities of the sacrum.

The altered human body position isn't just a consequence of a "turned" vertebral column related to its axis, joining both sacroiliac joints, resembling animals, when they may get on legs and stand straightforward [2]. When the animal stands on its legs, it forces its joints and makes the vertebral column position almost vertical one: the body turns related to the axis within the pelvic joints. All parts of the vertebral column preserve the same shape and the same relation, as with the habitual position of the animal. The animal must bend the knees, particularly the pelvic joints, which will provide for reducing pressure on the muscles of the pelvis and vertebral column, preventing the pelvic joints from unbending. As a result, no vertebral column bending is observed, except for the usual one [5, 8].

The conditions, predisposing for the human body vertical position, are absolutely different. The human body weight body load shifts onto the lower extremities, which is possible due to forced hip and lower leg muscles [6]. This could be rather impossible, due to quick muscle fatigability and unsteadiness of the position. So, the pelvic joints must be unbent, to shape the straight bone column, holding on the body from downward. The main load would be transferred to the passive skeleton (bones and ligaments), with the muscles acting as the space body position regulating elements. This necessitated bending the vertebral column back, which was accompanied by metamorphoses of its parts in separate regions, or across the whole vertebral column.

So, the vertebral column changed its shape in the region

which became most rigid, i.e. in the lumbar-sacral region. Consequently, there has been shaped its bending upward (lordosis) with sharp bend in the point from the free department to the fixed one. This is how sacral promontory was shaped [12, 15].

A detailed study of the skeleton shows that only the closest to the sacrum vertebrae sustained dislocation. The cervical and lumbar regions, as well as the region of the sacrum above the 1st sacral vertebrae, preserved its relative position almost the same as it was before metamorphoses of the vertebral column position. Though, the shapes of some bends underwent secondary metamorphoses, which occurred after the vertebral column attained vertical position.

So, vertical position at motion is peculiar as a standard one only for the human, which is accompanied by unbending of the sacroiliac joints and formation of the protruding curvature in the lumbar-sacral region of the vertebral column.

Radlauer, who studied various aspects of the human sacrum, suggested grouping all its shapes in three groups, based on the alar topography related to the sacrum base. He dwelt on the fact that the middle of the sacrum base, shaped by the 1st sacral vertebrae body and upper joint processes, the auricular surface being attached to it, resides on different levels. In some cases proximal edge of the auricular surface resides below the sacrum base. Radlauer termed such sacrum as the "hypobasal" one. In other cases, proximal edge of the auricular surface and sacrum base reside at the same level. These are "homobasal" sacra. Sometimes the proximal edge of the auricular surface resides above the sacrum base which is a "hyperbasal sacrum" [16].

As the body of the 1st lumbar vertebra produces visible protrusion over the base, in hypobasal sacrum, with rounded edges, similar to the other vertebrae bodies, it represents the "transitional" vertebra, which, despite the lateral alar shaping, preserved certain autonomy. Its sacrum assimilation isn't finally expressed (Fig. 1).

The next stage of such assimilation is "sinking" of the vertebral body till the alar level, which is observed in homobasal sacrum (Fig. 3). Such sinking may be explained

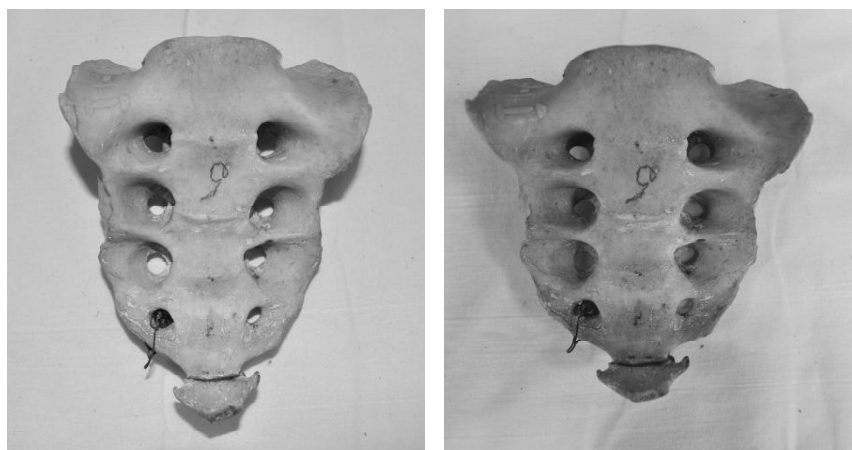


Fig. 1. Hypobasal sacrum.



Fig. 2. Hyperbasal sacrum.



Fig. 3. Homobasal sacrum.

for the weight of the vertebral column, which relies upon the sacrum, presumably the vertebral region. Finally, hyperbasal sacrum represents the last stage of sinking of the 1st vertebra body. From that moment the sacrum is shaped by the next vertebra, which is a sign of secondary hypobasal sacrum. Here, the hypobasal development somehow represent with pelvis being closer to the cranium (Fig. 2).



Fig. 4. Sacrum of hominids.

It is definite that sinking vertebra bodies into the sacrum cannot occur during the lifecycle of only one human, but the phylogenetic process, being a slow process, confirmed by heredity.

The innominate line near the abdominal surface margin of the 1st sacral vertebra lateral process, denotes the position of this process, which, in its turn, predisposes

the sacrum vertebrae into the whole sacrum, while the utmost apices of lateral vertebrae, being attached in the sacroiliac joints, are held on and shifted towards the cranium [9].

The most possible cause of plunging of the sacral vertebrae is the free vertebral column pressure, the vertebral column assuming horizontal position, completely relies upon the sacrum. It's controversial, whether this circumstance causes merging of further lumbar vertebrae with the sacral one and approaching of the cranium and pelvis.

Generally, vertical position of the vertebral column, with unbent sacral-iliac joints, is peculiar only for the human, being a human peculiar trait. All the consequences of this typical peculiarity may be considered as typical ones. The shaped curve of the lumbar region and vertical vertebral column position (further direct) are also observed in hominids. Though, these signs haven't received such development as in a human. The hominids take up a transitional position, being both two-legged, and four-legged [7, 11]. Due to this their sacrum undergoes the same effects as the human sacrum, exerted in the same direction, but to a lesser degree. So, metamorphoses of the sacrum in the hominids wouldn't be so expressed as in the humans (Fig. 4).

for the sacrum shape.

The 1st vertebra body height is considerably higher anteriorly than posteriorly, as the upper part of the vertebra produces a kind of pedestal, supporting the free part of the vertebral column and its promontory.

If the innominate line is horizontal, its utmost apex will correspond to the middle of the 1st vertebra. Is the utmost apex of innominate line is located above the 1st vertebra body, the lateral process attains upward direction (hyperbasal). The direction of the process is the downward one (hypobasal), if the mentioned point is located lower. The expressed hypobasal process may be defined if the utmost apex of innominate line is located below the level of the first transverse crest of the sacrum (lin. transversa), slightly expressed hypobasal process - when the line is above it [10, 14].

The relation of various parts, which shape the sacral vertebrae, differs. Hypo- and homobasal sacrum are different in the 1st vertebra body height and the alar processes position. The lateral mass joins the vertebral body in the same point.

The analysis of the shapes and functions of a human sacrum provides for important circumstances to be found out: firstly, certain parts of the sacrum don't preserve permanent relation; secondly, metamorphoses of the relation occur in a certain sequence.

This issue provides for regarding various sacrum shapes as sequential stages of the same process, occurring in the human body. The basic part of the process is "sinking" of

## Conclusions and perspectives of further development

The difference in the sacrum shapes is predisposed for the fact that the lateral vertebral parts may variously angle with its body. The lateral parts of the sacral vertebrae are shaped by two separate departments, different in their functions and origin. Their posterior part corresponds to the transverse processes of other vertebrae, abdominal part - to the ribs.

The development of abdominal departments starts with the independent points, to be joined with appropriate vertebra later, by only one bone.

The back departments of the lateral sacral parts, and, first of all, of two upper sacral vertebrae, are easily detectable by shape, resembling the transverse processes of lumbar vertebrae.

The study of relation of the lateral parts and bodies of the sacral vertebrae shows that in various sacral shapes the difference in relation refers only to the vertebra body and abdominal department.

The relation between the vertebral bodies and spinal departments is a permanent one. So, in this process, both departments of lateral parts are independent.

The prospect of further research is to study the influence of various environmental factors on the morpho-functional changes of the sacrum and lumbar spine.

## References

1. Holovatskyi, A. S. & Cherkasov, V. H. (2010). *Anatomiia liudyny. [Anatomy of a person]*. Vinnytsia: Nova Knyha - Vinnytsya: New Book, 368.
2. Korzh, N. A., Staude, V. A. & Kondratev, M. Yu. (2015). Napryazhyonno-deformirovannoe sostoyanie kinematicheskoy cepi "poyasnichnyj otdel pozvonochnika -

krestec - taz" pri assimetrii sustavnyh shelej krestcovo-podvzdoshnogo sustava [The stress-strain state of the kinematic chain "lumbar spine - sacrum - pelvis" with asymmetry of articular cracks of the sacroiliac joint]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye - Orthopedics, traumatology and prosthetics*, 3 (600), 5-14.

3. Malikov, O. V., Cherkasov, V. H. & Dzevulska, I. V. (2013). *Znachennia anatomichnoho muzeiu dlia vyvchennia anatomii liudyny. Vitchyzniana ta svitova medytsyna: vymohy sohodennia. [The significance of anatomical museum for the study of human anatomy. Domestic and world medicine: the requirements of today]*. Dnipropetrovsk - Dnipropetrovsk, 22-24.
4. Cherkasov, V. H., Huminskyi, Yu. Y. & Kovalchuk, O. I. (2010). *Anatomiia: mizhnarodna terminolohiia. [Anatomy: International Terminology]*. Vinnytsia: Nova Knyha - Vinnytsya: New Book, 392.
5. Caspar, W., Papavero, L. & Nabhan, A. (2003). Microsurgical excision of symptomatic sacral perineural cysts: a study of 15 cases. *Surg. Neurol.*, 59, 101-106.
6. Cattaneo, L., Pavesi, G. & Mancina, D. (2001). Sural nerve abnormalities in sacral perineural (Tarlov) cysts. *J. Neurol.*, 248, 623-624. DOI: 10.1007/s004150170144
7. Demir, M., Mavi, A., Gumusburun, E., Bayram, M., Gırsoy, S. & Nishio H. (2007). Anatomical variations with joint space measurements on CT. *Kobe J. Med. Sci.*, 53 (5), 209-217.
8. Dijkstra, P. F. (2007). Basic problems in the visualization of the sacroiliac joint. In A. Vleeming, V. Mooney, R. Stoekart. (Eds.). *Movement, Stability & Lumbopelvic Pain: Integration of Research and Therapy*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 299-310.
9. Krings, T., Lukas, R. & Reul, J. (2001). Diagnostic and therapeutic management of spinal arachnoid cysts. *Acta Neurochir.*, 143, 227-235.
10. Kumar, K., Malik, S. & Schulte, P. A. (2003). Symptomatic spinal arachnoid cysts: report of two cases with review of literature. *Spine*, 28, 25-29. DOI: 10.1097/01.BRS.0000041591.62378.9D.
11. Langdown, A. J., Grundy, J. R. & Birch, N. C. (2005). The clinical relevance of Tarlov cysts. *J. Spin. Disord. Tech.*, 18, 29-33.
12. Morio, Y., Nanjo, Y. & Nagashima, H. (2001). Sacral cyst managed with cyst-subarachnoid shunt. *Spine*, 26, 451-453.
13. Mummaneni, P. V., Pitts, L. H. & McCormack, B. M. (2000). Microsurgical treatment of symptomatic sacral Tarlov cysts. *Neurosurgery*, 47, 74-79. doi: 10.3340/jkns.2014.55.2.110.
14. Nadler, S. F., Bartoli, L. M., Stitik, T. P. & Chen B. (2001). Tarlov cyst as a rare cause of S1 radiculopathy: a case report. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 82, 689-690. DOI: 10.1053/apmr.2001.22353.
15. Ravin, T. (2007). Visualization of pelvic biomechanical dysfunction. *Movement, Stability and Lumbopelvic*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 327-339.
16. Radlauer, C (1908). Beitrage zur Anthropologie des Kreuzbeins. *Morph. Jahrb.*, 38.
1. Головацький, А. С. & Черкасов, В. Г. (2010). *Анатомія лю-*
2. Корж, Н. А., Стауде, В. А. & Кондратьев, М. Ю. (2015). Напряжено-деформированное состояние кинематической цепи "поясничный отдел позвоночника - крестец - таз" при ассиметрии суставных щелей крестцово-подвздошного сустава. *Ортопедия, травматология и протезирование*, 3 (600), 5-14.
3. Маліков, О. В., Черкасов, В. Г. & Дзевульська, І. В. (2013). *Значення анатомічного музею для вивчення анатомії людини. Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення*, Дніпропетровськ, 22-24.
4. Черкасов, В. Г., Гумінський, Ю. Й. & Ковальчук, О. І. (2010). *Анатомія: міжнародна термінологія*. Вінниця: Нова Книга, 392.
5. Caspar, W., Papavero, L. & Nabhan, A. (2003). Microsurgical excision of symptomatic sacral perineural cysts: a study of 15 cases. *Surg. Neurol.*, 59, 101-106.
6. Cattaneo, L., Pavesi, G. & Mancina, D. (2001). Sural nerve abnormalities in sacral perineural (Tarlov) cysts. *J. Neurol.*, 248, 623-624. DOI: 10.1007/s004150170144
7. Demir, M., Mavi, A., Gumusburun, E., Bayram, M., Gırsoy, S. & Nishio H. (2007). Anatomical variations with joint space measurements on CT. *Kobe J. Med. Sci.*, 53 (5), 209-217.
8. Dijkstra, P. F. (2007). Basic problems in the visualization of the sacroiliac joint. In A. Vleeming, V. Mooney, R. Stoekart (Eds.). *Movement, Stability & Lumbopelvic Pain: : Integration of Research and Therapy*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 299-310.
9. Krings, T., Lukas, R. & Reul, J. (2001). Diagnostic and therapeutic management of spinal arachnoid cysts. *Acta Neurochir.*, 143, 227-235.
10. Kumar, K., Malik, S. & Schulte, P. A. (2003). Symptomatic spinal arachnoid cysts: report of two cases with review of literature. *Spine*, 28, 25-29. DOI: 10.1097/01.BRS.0000041591.62378.9D.
11. Langdown, A. J., Grundy, J. R. & Birch, N. C. (2005). The clinical relevance of Tarlov cysts. *J. Spin. Disord. Tech.*, 18, 29-33.
12. Morio, Y., Nanjo, Y. & Nagashima, H. (2001). Sacral cyst managed with cyst-subarachnoid shunt. *Spine*, 26, 451-453.
13. Mummaneni, P. V., Pitts, L. H. & McCormack, B. M. (2000). Microsurgical treatment of symptomatic sacral Tarlov cysts. *Neurosurgery*, 47, 74-79. doi: 10.3340/jkns.2014.55.2.110.
14. Nadler, S. F., Bartoli, L. M., Stitik, T. P. & Chen B. (2001). Tarlov cyst as a rare cause of S1 radiculopathy: a case report. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 82, 689-690. DOI: 10.1053/apmr.2001.22353.
15. Ravin, T. (2007). Visualization of pelvic biomechanical dysfunction. *Movement, Stability and Lumbopelvic*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 327-339.
16. Radlauer, C (1908). Beitrage zur Anthropologie des Kreuzbeins. *Morph. Jahrb.*, 38.

### Список посилань

1. Головацький, А. С. & Черкасов, В. Г. (2010). *Анатомія лю-*

**Черкасов В. Г., Маліков О. В.**

### ФОРМИ КРИЖОВОЇ КІСТКИ ЛЮДИНИ: ЇХ ВИДОЗМІНИ ТА ВЗАЄМВІДНОШЕННЯ ЧАСТИН

**Анотація.** Форма крижової кістки людини і її зміни повинні розглядатися з точки зору тих впливів - механічних, в першу чергу, які визначають еволюцію функцій хребтового стовбура людини. Метою дослідження є визначення форми крижової кістки людини та пояснення для її мінливості. Об'єкт дослідження представлений 68 крижовими кістками, отриманими з оглядової колекції анатомічних досліджень кафедри анатомії Національного медичного університету ім. Богомольця. Кожна з відомих форм крижової кістки людини являє собою одну зі стадій процесу, суттєвою рисою якого є "занурення" тіл крижових хребців у загальну масу крижової кістки з одночасною фіксацією зовнішніх країв бокових частин в крижово-клубовому суглобі. В цілому зміна форми крижової кістки є прикладом пристосування до нових механічних умов, а також випадкових зовнішніх впливів. Крижова кістка зазнає постійного впливу численних факторів в кожен момент життя організму, що впливає на основну форму крижової кістки та її видозміни. На підставі аналізу форми і функцій крижової кістки людини виявляються важливі обставини: по-перше, окремі частини крижової кістки не зберігають постійних взаємовідношень; по-друге, зміна цих взаємовідношень протікає в певній послідовності. Вказана обставина дозволяє розглядати різні форми крижової кістки як

*послідовні етапи одного і того ж процесу, що розвивається в даній частині організму людини.*

**Ключові слова:** крижова кістка, хребетний стовп, форма, функції.

**Черкасов В. Г., Маликов А. В.**

**ФОРМЫ КРЕСТЦА ЧЕЛОВЕКА: ИХ ВИДОИЗМЕНЕНИЯ И ВЗАИМООТНОШЕНИЕ ЧАСТЕЙ**

**Аннотация.** Форма крестца человека и её изменения должны рассматриваться с точки зрения тех воздействий - механических, в первую очередь, которые определяют эволюцию функций позвоночного ствола человека. Целью исследования является определение формы крестцовой кости человека и объяснение для её изменчивости. Объект исследования представлен 68 крестцами, полученными из обзорной коллекции анатомических исследований кафедры анатомии Национального медицинского университета им. Богомольца. Каждая из известных форм крестца человека представляет собой одну из стадий процесса, существенной чертой которого является "погружение" тела крестцовых позвонков в общую массу крестца с одновременной фиксацией внешних оконечностей их боковых частей в крестцово-подвздошном суставе. В целом изменение формы крестца представляет пример приспособления к новым механическим условиям, а также случайным внешним воздействиям. Крестец испытывает постоянное воздействие многочисленных факторов в каждый момент жизни организма, что влияет на основную форму крестца и её видоизменения. На основании анализа формы и функций крестца человека обнаруживаются важные обстоятельства: во-первых, отдельные части крестца не сохраняют постоянных взаимоотношений; во-вторых, изменение этих взаимоотношений протекает в определённой последовательности. Указанное обстоятельство позволяет рассматривать различные формы крестца как последовательные этапы одного и того же процесса, развивающегося в данной части человеческого организма.

**Ключевые слова:** крестец, позвоночный столб, форма, функции.

---

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-04

УДК: 611.018:616-089.844:546.26:620.3+615.28

## МОРФОЛОГІЧНИЙ ТА МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ЗМІН В ТКАНИНАХ ПРИ ІМПЛАНТАЦІЇ СІТЧАСТИХ ІМПЛАНТАТІВ З ПОЛІПРОПІЛЕНУ МОДИФІКОВАНОГО ВУГЛЕЦЕВИМИ НАНОТРУБКАМИ ТА АНТИСЕПТИКОМ

Лутковський Р.А.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: lutkovskiruslan@gmail.com

Статтю отримано 27 грудня 2017 р.; прийнято до друку 26 лютого 2018 р.

**Анотація.** Не дивлячись на впровадження сучасних матеріалів для пластики тканин при грижах живота результати лікування цієї патології не зовсім задовольняють хірургів. Велика кількість ускладнень та рецидивів гриж, спонукає до пошуку матеріалів, які б викликали найменшу реакцію тканин на стороннє тіло і мали б антимікробні властивості. Нами розроблені нові сітчасті імплантати з поліпропілену модифікованого вуглецевими нанотрубками та антисептиком. Мета дослідження - провести порівняльний аналіз реакції тканин на імплантацію сітчастих імплантатів з поліпропілену, модифікованого вуглецевими нанотрубками та антисептиком полігексаметилен гуанідину хлоридом. Під час проведення дослідження дотримувались міжнародних норм та законів України про біоетику. Дослідження проведено на 70 лабораторних щурах в двох серіях дослідів по 35 тварин в кожній. У першій серії проводили імплантацію поліпропіленової сітки, а в другій - розробленої сітки. Тварин виводили з досліду через 3, 7, 14, 21, 30 та 90 діб від початку експерименту і забирали матеріал для досліджень. Забрані тканини передньої черевної стінки разом з сітчастими імплантатами фіксували, заливали в парафін і готували зрізи, які забарвлювали гематоксилін-еозином та за ван Гізона і вивчали під мікроскопом. Отримані цифрові дані досліджень, в обох серіях дослідів, піддавались статистичній обробці і порівнювали. Проведені дослідження дозволили встановити, що при імплантації розроблених нанокompatible імплантатів явища запалення в тканинах зникали більш швидко ніж при імплантації класичних імплантатів з поліпропілену. При цьому формування сполучнотканинної капсули, яка відмежовувала імплантати від тканин, завершувалось до 14 доби експерименту. Тоді, як навколо класичних поліпропіленових імплантатів на цей термін спостереження в тканинах спостерігались незначні запальні явища, а формування сполучнотканинної капсули завершувалось до 30 доби спостереження. Отже, експериментально встановлена висока біосумісність розроблених імплантатів з тканинами, що створює перспективу їх застосування в клініці для пластики тканин.

**Ключові слова:** наномодифіковані поліпропіленові сітки, реакція тканин.

### Вступ

Хірургічне лікування гриж живота протягом багатьох років залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної хірургії. Не дивлячись на впровадження сучасних методів та матеріалів для пластики тканин при оперативному лікуванні гриж живота результати лікування цієї патології не зовсім задовольняють хірургів [9]. Велика кількість післяопераційних ускладнень та рецидивів гриж, спонукає до подальших пошуків матеріалів які б викликали найменшу реакцію тканин на стороннє тіло і мали б антимікробні властивості [1, 10, 11]. Тому розробка нових видів сітчастих імплантатів залишається актуальною проблемою [4].

Нами розроблені нові види сітчастих імплантатів з поліпропілену модифікованого вуглецевими нанотрубками та полімерним антисептиком групи бігуанідинів полігексаметин гуанідину хлоридом.

Мета дослідження - провести порівняльний аналіз реакції тканин на імплантацію сітчастих імплантатів з поліпропілену модифікованого вуглецевими нанотрубками та антисептиком полігексаметилен гуанідину хлоридом.

### Матеріали та методи

Під час проведення експериментального досліджен-

ня дотримувались основних міжнародних біоетичних норм, вимог Ванкуверської конвенції (1979, 1994.) про біомедичні експерименти, відповідних положень ВООЗ, Міжнародного кодексу медичної етики (1983) та законів України про біоетику.

Експериментальні дослідження проведено на 70 статевозрілих лабораторних щурах масою тіла 220-250 г., які утримувались у віварії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова відповідно загальноприйнятим нормам на звичайному харчовому режимі [5, 8]. Тварини були розподілені на дві серії дослідів по 35 щурів у кожній. У першій серії дослідів тваринам проводили імплантацію поліпропіленової сітки, а в другій - сітки з поліпропілену модифікованого вуглецевими нанотрубками і полімерним антисептиком полігексаметилен гуанідину хлоридом. У день проведення дослідів тварин не годували. Після проведення премедикації димедролом з розрахунку 1,5 мг на кг/маси тіла та аміназину (0,02 мг/кг), проводили анестезію шляхом внутрішньом'язового введення кетаміну з розрахунку 10 мг/кг маси тіла щура. Обробляли операційне та здійснювали середину лапаротомію, вузловіми швами зашивали очеревину, м'язи та апоневроз передньої черевної стінки і на лінію з'єднання накла-

дали сітчасті імплантати розміром 1,0 x 0,5 см та фіксували їх окремими вузловими швами до передньої черевної стінки по лінії з'єднання, в першій серії дослідів - атравматичним шовним матеріалом з поліпропілену, а в другій - шовним матеріалом з поліпропілену, модифікованого вуглецевими нанотрубками та антисептиком полігексаметилен гуанідину хлоридом. Після чого зашивали шкіру і підшкірну клітковину вузловими швами і обробляли післяопераційну рану Бетадином. У післяопераційному періоді спостерігали за загальним станом тварин та станом післяопераційної рани. Тварин виводили з досліду шляхом декапітації після попереднього знеболення тіопенталом-натрію з розрахунку 50 мг/кг маси тіла через 3, 7, 14, 21, 30 та 90 діб після проведення оперативного втручання і проводили забір матеріалу для морфологічних досліджень. Забрані тканини передньої черевної стінки разом з сітчастими імплантатами фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, зневоднювали, заливали в парафін та готували зрізи на мікромомі товщиною 3-5 мкм. Гістологічні препарати забарвлювали гематоксилін-еозином та за ван Гізон [6] і вивчали під світловим мікроскопом. Підрахунок кількості та складу клітин в місцях розташування сітчастих імплантатів проводили за методикою [2]. Отримані цифрові дані піддавались статистичній обробці, виявлені зміни у тканинах документували шляхом проведення мікрофотозйомки. Статистичну обробку проводили з використанням методів варіаційної статистики з визначенням середніх величин і порівнювали на різні терміни спостереження. Для визначення достовірності їх відмінностей використовували t-критерій Стьюдента [3, 7]. Для проведення статистичної обробки отриманих даних проводили за допомогою інтегральної системи STATISTICA® 5.5 (STAT+SOFT® Snc, USA), ліцензія за номером A XX 910A374605FA.

### Результати. Обговорення

Після проведеного оперативного втручання до третьої доби спостереження загальний стан тварин не відрізнявся від стану до операції. При гістологічному дослідженні в тканинах у щурів обох серій дослідів, незалежно від виду імплантованої сітки спостерігалась виражена реакція з запальною інфільтрацією тканин клітинними елементами. При імплантації поліпропіленової сітки в тканинах було виявлено гостру запальну реакцію, яка характеризувалась інфільтрацією тканин нейтрофільними лейкоцитами та малочисельними макрофагальними елементами. В місці імплантації сітки відзначався виражений набряк тканин, виявлялась молода грануляційна тканина з повнокровними судинами. Спостерігалась виражена дифузна, з наявністю мікроабсцесів, запальна клітинна інфільтрація, яка розповсюджувалась на прилеглу підшкірну клітковину та дерму. При морфометричному дослідженні щільність клітинного інфільтрату в тканинах становила  $827,0 \pm 29,4$  кл/мм<sup>2</sup>, у складі клітинного інфільтрату переважали сег-

ментоядерні нейтрофільні лейкоцити, кількість яких була  $587,17 \pm 19,2$  кл/мм<sup>2</sup>, кількість плазматичних клітин -  $148,86 \pm 11,3$  кл/мм<sup>2</sup>, лімфоцити становили  $57,8 \pm 9,3$  кл/мм<sup>2</sup>, а гістіоцити -  $33,08 \pm 2,7$  кл/мм<sup>2</sup>.

Тоді як при імплантації наномодифікованої сітки визначалась відносно рівномірно виражена запальна інфільтрація (щільність інфільтрату  $815,2 \pm 12,3$  кл/мм<sup>2</sup>), що формувала демаркаційний вал з наступним клітинним складом: нейтрофільні лейкоцити -  $423,8 \pm 14,5$  кл/мм<sup>2</sup>; плазматичні клітини -  $326,0 \pm 10,3$  кл/мм<sup>2</sup>, лімфоцити -  $48,9 \pm 4,9$  кл/мм<sup>2</sup>, гістіоцити -  $16,3 \pm 2,9$  кл/мм<sup>2</sup>. Інфільтрат розташовується переважно в межах підшкірної жирової клітковини, не захоплюючи дерму та прямиий м'яз. На рівні розташування сітки визначалися невеликі зони некрозу тканин, були наявні ознаки помірного набряку. На відміну від першої серії дослідів мікроабсцеси в ділянці імплантації наномодифікованої сітки не виявлялись. Крім того про менш виражену запальну реакцію свідчила достовірно менша ( $p < 0,05$ ) кількість сегментоядерних нейтрофілів у тканинах.

На сьому добу спостереження навколо елементів поліпропіленової сітки виявлялись неширокі поля грануляційної тканини, яка була різного ступеню зрілості зі значною кількістю фібробластів. Виявлялись ділянки з дифузною-розсіяною запальною клітинною інфільтрацією. Крім того, в центральних відділах імплантованої сітки, між комірками сітки зустрічались ділянки жирової тканини з ознаками некробіозу і неповної деструкції. Середня щільність клітинного інфільтрату, в порівнянні з попереднім терміном спостереження достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшувалась. Щільність клітинної інфільтрації у ділянці імплантації поліпропіленової сітки була на рівні  $702,0 \pm$  кл/мм<sup>2</sup>. У складі інфільтрату кількість сегментоядерних нейтрофілів зменшувалась до  $294,84 \pm 18,7$ , зростала кількість плазматичних клітин до  $203,58 \pm 2,9$  кл/мм<sup>2</sup>, лімфоцитів - до  $140,4 \pm 2,0$  кл/мм<sup>2</sup>, гістіоцитів - до  $63,18 \pm 9,1$  кл/мм<sup>2</sup>. Також зберігався грануляційний вал з епітеліоїдних клітин з багатоядерними гігантськими клітинами сторонніх тіл.

На сьому добу в тканинах навколо імплантованої наномодифікованої сітки запальна інфільтрація була достовірно менша ( $p < 0,05$ ) і мала переважно вогнищово-розсіяний характер, щільність клітинного інфільтрату становила -  $283,4 \pm 12,3$  кл/мм<sup>2</sup>. Кількісно змінився і її клітинний склад, так кількість сегментоядерних нейтрофільних лейкоцитів була  $42,45 \pm 12,1$  кл/мм<sup>2</sup>, плазматичних клітин -  $113,24 \pm 9,6$  кл/мм<sup>2</sup>, лімфоцитів -  $84,94 \pm 3,7$  кл/мм<sup>2</sup>, гістіоцитів -  $42,5 \pm 1,6$  кл/мм<sup>2</sup>. У тканинах виявлялись явища незначного набряку в місці імплантації сітки. Судини мікроциркуляторного русла були нерівномірно кровонаповненні. Навколо самої сітки і окремих її елементів розташовувалась різного ступеня зрілості грануляційна тканина. Судини мікроциркуляторного русла були дистанційовані між собою добре розвиненими амфіфільним міжклітинним матриксом. Безпосередньо елементи сітки оточу-



вав тонкий грануляційний вал з епітеліоїдних клітин, серед яких розташовувалися багатоядерні гігантські клітини сторонніх тіл. На чотирнадцяту добу експерименту в тканинах навколо імплантованої поліпропіленової сітки починала формуватись сполучнотканинна капсула з різного ступеня зрілості пучків колагенових волокон і фібробластів, які проникали між комірками сітки. Навколо місць фіксації сітки лігатурами спостерігалась незначна контракція сітки внаслідок нерівномірності дозрівання грануляційної тканини. У сполучнотканинній капсулі, що формувалась, визначалися осередки набряку з дисоціацією фіброзних волокон. По периферії імплантованої сітки в тканинах спостерігалась переважно периваскулярна вогнищева, а в центральних відділах імплантованої сітки визначалась дифузно-вогнищева запальна клітинна інфільтрація з лімфоїдних елементів та зберігався набряк тканин. Щільність клітинного інфільтрату продовжувала зменшуватись і становила  $215,3 \pm 8,7$  кл/мм<sup>2</sup>, а також змінювався його склад. Кількість сегментоядерних нейтрофілів зменшувалась до  $8,64 \pm 1,2$  кл/мм<sup>2</sup>, кількість плазматичних клітин зростала до  $81,7 \pm 1,2$  кл/мм<sup>2</sup>, лімфоцитів - до  $66,65 \pm 3,1$  кл/мм<sup>2</sup>, гістіоцитів - до  $58,05 \pm 2,7$  кл/мм<sup>2</sup>.

Навколо елементів сітки зберігався тонкий грануляційний вал з епітеліоїдних клітин з багатоядерними гігантськими клітинами стороннього тіла. По периферії сполучнотканинної капсули визначались судини з потовщеними стінками, які склалися в судинні пучки. У центральних відділах сітки в грануляційній тканині виявлялись сформовані судини і капіляри з незавершеною редукцією.

На 14-ту добу експерименту в зоні імплантації сітки модифікованої вуглецевими нанотрубками та антисептиком виявлялась фіброзна капсула, представлена тонкими пучками колагенових волокон, які добре пофарбовані пікрофуксином (що свідчить про їх зрілість). Пучки сполучної тканини були впорядковані, орієнтовані переважно паралельно площині сітки, одночасно при цьому проникали між самими комірками сітки і муфтоподібно обплітають їх (рис. 1).

Фіброзна тканина, поряд з колагеновими волокнами в своєму складі (переважно в центральних відділах імплантованої сітки) містила значну кількість диференційованих фібробластів. Крім того, фіброзна тканина була багата організованими в пучки диференційованими судинами мікроциркуляторного русла, щільність яких в сполучнотканинній капсулі зменшувалась до периферії. Одночасно в центральних відділах імплантованої сітки, між комірками, зберігалися невеликі ділянки грануляційної тканини з розширеними повнокровними судинами капілярного типу які були розташовані серед колагенових волокон. Безпосередньо навколо елементів сітки зберігався тонкий гранулематозний вал з епітеліоїдних клітин з багатоядерними гігантськими клітинами стороннього тіла і диференційованих фібробластів. Також визначалась незначна розсіяна запальна інфільтрація тка-



Рис. 1. Проростання сполучної тканини між елементами імплантованої наномодифікованої сітки на 14 добу експерименту. Фарбування за Ван Гізон. x 100.

нин, щільність якої складала  $113,9 \pm 8,7$  кл/мм<sup>2</sup> і була достовірно менша ( $p < 0,05$ ), ніж у тканинах навколо поліпропіленової сітки. За своїм складом вона вказувала на завершення запальної реакції та інтенсивність процесів репаративної регенерації, які також були майже завершеними. Так кількість нейтрофільних лейкоцитів була на рівні  $1,13 \pm 0,3$  кл/мм<sup>2</sup>, кількість плазматичних клітин -  $12,43 \pm 0,9$  кл/мм<sup>2</sup>, лімфоцитів -  $83,62 \pm 7,4$  кл/мм<sup>2</sup> та гістіоцитів -  $31,95 \pm 5,4$  кл/мм<sup>2</sup>. Запальні явища і структурні порушення в оточуючих тканинах були відсутні. У периферичних відділах серед фіброзних волокон розташовувалися невеликі острівці зрілої жирової тканини, нервові волокна, судинні пучки.

На тридцяту добу спостереження, навколо поліпропіленової сітки, в тканинах явищ гострого запалення не спостерігалось, але визначалась незначна нерівномірно-вогнищева запальна інфільтрація, переважно по периферії імплантованої сітки. Середня щільність інфільтрації складала  $72,4 \pm 9,7$  кл/мм<sup>2</sup>. Її клітинний склад лімфоцити -  $59,76 \pm 8,3$  кл/мм<sup>2</sup>, плазматичні клітини -  $7,92 \pm 1,1$  кл/мм<sup>2</sup>, гістіоцити -  $4,32 \pm 0,6$  кл/мм<sup>2</sup>. Сегментоядерні нейтрофільні лейкоцити зустрічались у вигляді поодиноких клітин. Структура дерми і прилеглий м'язів була не змінена. Безпосередньо навколо елементів сітки зберігався тонкий грануляційний вал з епітеліоїдних клітин з багатоядерними клітинами стороннього тіла. Навколо імплантованої сітки виявлялась сформована капсула з фіброзної тканини, яка була представлена рівномірно щільно розташованими впорядкованими тонкими пучками колагенових волокон, орієнтованих уздовж довжини сітки, муфтоподібно охоплюючи окремі її елементи. Диференційовані фібробласти виявлялись у невеликій кількості лише у внутрішніх відділах капсули. Кількість судин у фіброзній тканині капсули була зменшена, в більшості своїй судини були артеріально-венулярного типу з тонкими стінками.

У той же час навколо імплантованої наномодифіко-



**Рис. 2.** Фібозна капсула з впорядкованими пучками колагенових волокон навколо місця імплантації наномодифікованої сітки на 30 добу експерименту. Фарбування за Ван Гізон.  $\times 100$ .

ваної сітки розташовувалася чітко сформована капсула з фіброзної тканини, представлена рівномірно щільно розташованими впорядкованими тонкими пучками колагенових волокон, орієнтованих уздовж довжини сітки, які муфтоподібно охоплювали комірки сітки і були асоційовані з колагеновими волокнами апоневрозу прямих м'язів живота (рис. 2).

Диференційовані фібробласти у вигляді поодиноких клітин виявлялися лише у внутрішніх відділах сполучнотканинної капсули. Запальна інфільтрація тканин була відсутня, але в окремих місцях визначались невеликі скупчення клітин, переважно лімфоцитів, кількість яких складала  $29,3 \pm 2,3$  кл/мм<sup>2</sup>. Кількість плазматичних клітин була на рівні  $4,7 \pm 0,3$  кл/мм<sup>2</sup>, гістіоцитів -  $2,3 \pm 0,1$  кл/мм<sup>2</sup>, сегментоядерні нейтрофілі лейкоцити зуст-

річались у вигляді поодиноких клітин.

Через дев'яносто діб, в обох серіях дослідів, у тканинах навколо імплантатів явищ запалення не визначалось. Навколо імплантованої сітки виявлялась фібозна капсула, яка відмежовувала сітку від навколишніх тканин, при цьому сполучнотканинні волокна проростали в комірки сітки. Клітинний склад у тканинах навколо імплантованої сітки не відрізнявся від клітинного складу у тканинах інтактних тканин.

Таким чином, отримані дані свідчать, що при імплантації розроблених нанокompatитних імплантатів явища запалення в тканинах зникали більш швидко, ніж при імплантації класичних імплантатів з поліпропілену. При цьому формування сполучнотканинної капсули завершувалось до 14 доби експерименту, тоді як навколо класичних поліпропіленових імплантатів формування капсули завершувалось до 30 доби спостереження.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Морфологічний та морфометричний аналіз змін в тканинах показав, що при імплантації розроблених нанокompatитних імплантатів явища запалення в тканинах зникали більш швидко і формування тонкої сполучнотканинної капсули навколо них завершувалось до 14 доби експерименту, що свідчить про високу біосумісність розроблених імплантатів з тканинами та можливість їх використання для оперативного лікування гриж живота.

Отримані дані свідчать про необхідність проведення клінічних досліджень з вивчення ефективності використання нанокompatитних сітчастих імплантатів з антимікробними властивостями при оперативному лікуванні гриж живота.

## Список посилань

1. Аббасзаде, Т. Н. & Анисимова, А. Ю. (2012). Профилактика ранних послеоперационных раневых осложнений у больных с большими вентральными грижами. *Практическая медицина*, 5 (60), 151-154.
2. Автандилов, Г. Г. (1990). *Медицинская морфометрия*. Москва: Медицина.
3. Боровиков, В. (2003). *STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов*. (2-е изд.). Санкт-Петербург: Питер.
4. Жуковский, В. А. (2011). *Полимерные эндопротезы для герниопластики*. Санкт-Петербург: Эскулап.
5. Западнюк, И. П., Западнюк, В. И., Захарина, Е. А. & Западнюк, Б. В. (1983). *Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте*. Київ: Вища школа.
6. Меркулов, Г. А. (1986). *Курс патологической техники*. Москва: Медгиз.
7. Реброва, О. Ю. (2003). *Статистический анализ данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. - Москва: Медиа Сфера.
8. Шалимов, А., Радзиховский, А. П. & Кейсевич, Л. В. (1989). *Руководство по экспериментальной хирургии*. Москва: Медицина.
9. Фелештинський, Я. П. (2012). *Післяопераційні грижі живота*. Київ: (б.в.).
10. Kokotovic, D., Bisgaard, T. & Helstrand, F. (2015). Long-term Recurrence and Complication Associated with Elective Incisional Hernia Repair. *Jama*, 316 (15), 1575-1582. doi: 10.1001/jama.2016.15217.
11. Lermite, E. & Arnaud, J. P. (2012). Prospective Randomized Study Comparing Quality of Life after Shoudice or Mesh Plug Repair for Inguinal Hernia: Short-term Results. *Surg. Technol. Int.*, XXII, 22-28.

## References

1. Abbaszade, T. N. & Anisimova, A. Yu. (2012). Profilaktika rannih posleoperacionnyh ranevykh oslozhnenij u bolnyh s bolshimi ventralnymi grizhami. [Prevention of early postoperative wound complications in patients with large ventral fungi]. *Prakticheskaya medicina - Practical medicine*, 5(60), 151-154.
2. Avtandilov, G. G. (1990). *Medicinskaya morfometriya. [Medical morphometry]*. Moskva: Medicina - Moscow: Medicine.
3. Borovikov, V. (2003). *STATISTICA. Iskustvo analiza dannyh na kompyutere: dlya professionalov. (2-e izd.). [STATISTICA. The art of data analysis on a computer: for professionals. (2nd ed.)]*. Sankt-Peterburg: Piter - St. Petersburg: Peter.

4. Zhukovskij, V. A. (2011). *Polimernye endoprotezy dlya gernioplastiki. [Polymer endoprotheses for hernioplasty]*. Sankt-Peterburg: Eskulap - St. Petersburg: Aesculapius.
5. Zapadnyuk, I. P., Zapadnyuk, V. I., Zaharina, E. A. & Zapadnyuk, B. V. (1983). *Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, sodержanie, ispolzovanie v eksperimente. [Laboratory animals. Breeding, content, use in the experiment]*. Kyiv: Vyscha shkola - Kiev: Higher school.
6. Merkulov, G. A. (1986). *Kurs patologicheskoy tehniki. [Course of pathological technique]*. Moskva: Medgiz - Moscow: Medgiz.
7. Rebrova, O. Yu. (2003). *Statisticheskij analiz dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. [Statistical analysis of data. Application of the STATISTICA software package]*. Moskva: Media Sfera - Moscow: Media Sphere.
8. Shalimov, A., Radzihovskij, A. P. & Kejsevich, L. V. (1989). *Rukovodstvo po eksperimentalnoj hirurgii. [Manual on experimental surgery]*. Moskva: Medicina - Moscow: Medicine.
9. Feleshtynskiy, Ya. P. (2012). *Pisliaoperatsiini hryzhi zhyvota. [Postoperative abdominal hernia]*. Kyiv: (b.v.) - Kyiv: (without pub.).
10. Kokotovic, D., Bisgaard, T. & Helstrand, F. (2015). Long-term Recurrence and Complication Associated with Elective Incisional Hernia Repair. *Jama*, 316 (15), 1575-1582. doi: 10.1001/jama.2016.15217.
11. Lermite, E. & Arnaud, J. P. (2012). Prospective Randomized Study Comparing Quality of Life after Shoudice or Mesh Plug Repair for Inguinal Hernia: Short-term Results. *Surg. Technol. Int.*, XXII, 22-28.

**Лутковський Р.А.**

#### **МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНЯХ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ СЕТЧАТЫХ ИМПЛАНТАТОВ ИЗ ПОЛИПРОПИЛЕНА МОДИФИЦИРОВАННОГО УГЛЕРОДНЫМИ НАНОТРУБКАМИ И АНТИСЕПТИКОМ**

**Аннотация.** Несмотря на внедрение современных материалов для пластики тканей при грыжах живота результаты лечения этой патологии не совсем удовлетворяют хирургов. Большое количество осложнений и рецидивов грыж, побуждает к поиску материалов, которые не вызвали бы реакцию тканей на инородное тело и были бы с должными антимикробными свойствами. Нами разработаны новые сетчатые имплантаты из модифицированного полипропилена углеродными нанотрубками и антисептиком. Цель исследования - провести сравнительный анализ реакции тканей на имплантацию сетчатых имплантатов из полипропилена, модифицированного углеродными нанотрубками и антисептиком полигексаметилен гуанидина хлорида. При проведении исследования придерживались международных норм и законов Украины о биоэтике. Исследование проведено на 70 лабораторных крысах в двух сериях опытов по 35 животных в каждой. В первой серии проводили имплантацию полипропиленовой сетки, а во второй - разработанной сетки. Животных выводили из опыта через 3, 7, 14, 21, 30 и 90 суток от начала эксперимента и забирали материал для исследований. Отобранные ткани передней брюшной стенки вместе с сетчатыми имплантатами фиксировали, заливали в парафин и готовили срезы которые окрашивали гематоксилин-эозином и по ван Гизону и изучали под микроскопом. Полученные цифровые данные исследований, в обеих сериях опытов, подвергались статистической обработке и сравнивали. Проведенные исследования позволили установить, что при имплантации разработанных нанокompозитных имплантатов явления воспаления в тканях исчезали более быстро, чем при имплантации классических имплантатов из полипропилена. При этом формирование соединительнотканной капсулы, которая отмежевывала имплантаты от тканей, завершалось до 14 суток эксперимента. Тогда, как вокруг классических полипропиленовых имплантатов на этот срок наблюдения в тканях наблюдались незначительные воспалительные явления, а формирование соединительнотканной капсулы завершалось до 30 суток наблюдения. Итак, экспериментально установлено высокую биосовместимость разработанных имплантатов с тканями, создает перспективу их применения в клинике для пластики тканей.

**Ключевые слова:** наномодифицированные полипропиленовые сетки, реакция тканей.

**Lutkovsky R.A.**

#### **MORPHOLOGICAL AND MORPHOMETRIC ANALYSIS OF TISSUE CHANGES DURING IMPLANTATION OF POLYPROPYLENE MESH IMPLANTS MODIFIED WITH CARBON NANOTUBES AND ANTISEPTIC**

**Annotation.** Despite the introduction of modern materials for the plasticity of tissues in hernia, the results of treatment of this pathology are not entirely satisfied with the surgeons. A large number of complications and hernias recurrences, encourages the search for materials that would not cause tissue reactions to the foreign body and would have the proper antimicrobial properties. We have developed new mesh implants from modified polypropylene with carbon nanotubes and an antiseptic. The aim of the study is to conduct a comparative analysis of the tissue response to the implantation of mesh implants from polypropylene modified with carbon nanotubes and the antiseptic polyhexamethylene guanidine chloride. During the research, international norms and laws of Ukraine on bioethics adhered to. The study was performed on 70 laboratory rats in two series of experiments on 35 animals in each. In the first series, a polypropylene mesh was implanted, and in the second - a developed mesh. The animals were withdrawn from the experiment 3, 7, 14, 21, 30 and 90 days from the start of the experiment, and the material was taken for study. The selected abdominal wall tissues along with the mesh implants were fixed, poured into paraffin and slides were prepared, stained with hematoxylin-eosin and van Gieson, after what was examined under a microscope. The obtained digital data of the studies, in both series of experiments, were compared and subjected to statistical processing. The conducted studies made it possible to establish that caused inflammation by the implantation of the developed nanocomposite implants in the tissues disappear more rapidly than due to classical implants from polypropylene. At the same time, the formation of a connective tissue capsule that dissociated the implants from the tissues was completed before the 14th day of the experiment. At that time around the classical polypropylene implants during this observation period in the tissues minor inflammatory phenomena were observed, and the formation of the connective tissue capsule was completed until to 30 days of observation. So, high biocompatibility of the developed implants with tissues, what creates the prospect of their application in the clinic for the plastic of tissues was experimentally established.

**Keywords:** nanomodified polypropylene mesh, tissue reaction.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-05

УДК: 618.14-006.363.03-089.87-008.87

**ІНФЕКЦІЙНІ АСПЕКТИ ТКАНИН ЛЕЙОМАТОЗНИХ ВУЗЛІВ, ВИДАЛЕНИХ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ЛЕЙОМІОМУ МАТКИ****Запороженко М.Б., Парубіна Д.Ю., Сидоренко А.В.**

Одеський національний медичний університет (Валіховський пров., 2, м. Одеса, Україна, 65082)

Відповідальний за листування  
e-mail: maremarina99@gmail.com

Статтю отримано 29 грудня 2017 р.; прийнято до друку 8 лютого 2018 р.

**Анотація.** Стан мікробної екології статевих органів у жінок репродуктивного віку заслуговує особливої уваги лікаря-клініциста. Інфекції статевих шляхів визнані одними з тригерних чинників міоми матки. Лейоміома матки може виникнути в результаті ураження міометрія запальними процесами. Мета дослідження - вивчити тканини з видалених міоматозних вузлів на наявність асоційованої мікробної флори у жінок репродуктивного віку, які страждають від безсимптомного або симптомного клінічного перебігу лейоміоми матки. Досліджували наявність інфекційної флори піхвового вмісту, цервікального каналу 216 жінок репродуктивного віку, хворих міомою матки та в 30 видалених міоматозних вузлах матки. У вагінальному вмісті вірус простого герпесу становив 30,6% в ІІА групі та 32,4% у групі ІІБ, Cytomegalovirus, відповідно - 27,8% та 28,7%. Chlamidia trachomatis була позитивною у 25,0% жінок ІІА групи і 26,9% - у групі ІІБ, *Mycoplasma hominis* - 12,96% і 15,7%, *Ureaplasma urealyticum* - у 4,6% і 8,3%, вірус папіломи онкогенного типу - до 3,7% і 5,6% відповідно. Домінуючою інфекцією каналу шийки матки жінок репродуктивного віку, хворих міомою матки, були вірус простого герпесу у групі ІІА - 34,3% і в групі ІІБ - 38,0%, *Chlamidia trachomatis* - 32,4% і 37,0%, *Cytomegalovirus* - 33,3% і 32,4%, *Mycoplasma hominis* - 13,9% та 17,6%, *Ureaplasma urealyticum* - 6,5% та 10,2%, вірус папіломи людини 16, 18 тип - 3,7% і 6,5% відповідно. Утканинах міоматозних вузлів ДНК *Mycoplasma hominis* була виявлена в 43,3%, *Chlamidia trachomatis* - у 40,0%, *Ureaplasma urealyticum* - в 36,7%, *Cytomegalovirus* - 30,0%, вірус папіломи людини - у 23,3%, *Candida albicans* - у 6,7% випадків спостережень. Титри *Enterococcus fec.*, *St. epidermidis* в тканинах міоматозних вузлів були 108 КУО/мл. Ці збудники у піхвовому вмісті були висяні в титрах 1010 і 105 КУО/мл відповідно. Вірусна флора в тканинах міоматозних вузлів була визначена в 1,8 раз частіше, а кількість КУО/мл 1,7 разів більше, ніж у вагінальному вмісті. Стрептококи Б, Д, стафілококи, Бактероїди, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamidia trachomatis* в тканинах міоматозних вузлів визначались у середньому з частотою 32,8%, а в вагінальному вмісті - 15,7%, що в 2,1 рази більше. Частота *Mycoplasma hominis* в тканинах міоматозних вузлів у 3 і 2,8 разів або на 28,9% і 27,6% більша, ніж заднього склепіння піхви та цервікального каналу, *Ureaplasma urealyticum* досліджувалася - у 5,6 і 4,4 разів або на 30,2% і 28,4%, вірус папіломи онкогенного типу 16, 18 тип - у 5,1 і 4,6 разів або на 18,8% і 18,2% відповідно. Отримані результати можуть вказувати на те, що інфекції у тканинах лейоматозних вузлів могли надходити інтраканалікулярним, гематогенним, лімфогенним шляхами. Можливо, що ці інфекції перебували в організмі жінки в активній формі у минулому. В алгоритм спостереження за хворими репродуктивного віку на лейоміому матки доцільно включати бактеріологічне, ПЛР дослідження вмісту піхви, цервікального каналу, уретри в динаміці спостереження, тканин видалених лейоматозних вузлів з метою ідентифікації мікрофлори для визначення профілактики виникнення супутніх захворювань уrogenітального тракту шляхом корекції біоценозу уrogenітальних органів, що може сприяти запобіганню дії тригерних чинників як виникнення лейоміоми матки, так і переходу росту пухлини з простого типу у проліферативний.

**Ключові слова:** інфекція, лейоматозні вузли, репродуктивний вік.

**Вступ**

Стан мікробної екології статевих органів у жінок репродуктивного віку заслуговує на особливу увагу лікаря-клініциста [1]. Репродуктивний вік є найбільш активним стосовно статевих життя, вагітностей, пологів, застосування контрацептивних засобів тощо [3]. Мікробна флора уrogenітального тракту статевих партнерів може виступати тригерним чинником різноманітних гінекологічних захворювань [2]. З цих позицій біоценоз жіночих статевих органів має практичне значення для оцінки фізіологічних та патологічних процесів організму [1]. Важливе значення мають вид збудника, його вірулентність, шлях інфікування [5]. Так, бактеріальна інфекція може сприяти надмірній активації вільнорадикального окислення, впливати на поразки клітинних мембран, порушувати процеси ділення, диференціювання клітин, трансформації, інактивації ферментів, що призводить до метаболічних розладів, порушень енергетики клітин, імунологічної реактив-

ності організму, гормонального гомеостазу [5].

У літературі багато років обговорюється роль інфекцій в етіології гінекологічних захворювань та безпосередньо доброякісної пухлини Лм м, гіперпластичних процесів матки [3].

Інфекції генітального тракту визнано одними із тригерних чинників Лм м [2, 3, 4]. Лм м може виникати у результаті поразок міометрія запальними процесами [2, 4]. Незважаючи на значні успіхи вчених з цих та інших проблем, залишається відкритим питання зв'язку між інфекціями у нижніх статевих органах та лейоматозних вузлах [1, 4]. Висока частота зустрічальності інфекційних процесів піхви у хворих на Лм м сприяла визначенню мети дослідження. Мета - дослідити тканини видалених лейоматозних вузлів на наявність асоційованої мікробної флори у жінок репродуктивного віку, що хворіють на лейоміому матки безсимптомно та симптомного клінічного перебігу.

## Матеріали та методи

Під нашим спостереженням були 216 (100%) жінок репродуктивного віку (від 25 до 40 років) із числа мешканок м. Одеси, що перебували під диспансерним наглядом з приводу Лм м. Обстежувані були поділені на дві (група ІА та група ІБ) групи за клінічним перебігом Лм м. У групу ІА увійшли 108 (50%) жінок з клінічно безсимптомним перебігом Лм м (D25.1 Інтрамуральна лейоміома; D25.2 Субсерозна лейоміома матки). Група ІБ об'єднала 108 (50%) хворих на Лм м з клінічно симптомним перебігом (D25.0 Підслизова лейоміома матки; D25.1 Інтрамуральна лейоміома; D25.2 Субсерозна лейоміома матки).

Проведено дослідження на наявність асоційованої інфекційної флори у тканинах лейоматозних вузлів матки, видалених хірургічним шляхом. У групі ІА видалення вузлів виконували під час консервативної міомектомії (15 випадків), в групі ІБ - радикального хірургічного лікування (15 випадків). Дослідження виконували у тканинах кожного вузла окремо та порівнювали з результатами ПЛР урогенітального матеріалу.

Бактеріологічний аналіз досліджуваного матеріалу проводили за допомогою якісного методу з використанням набору селективних диференційно-діагностичних живильних середовищ. Вивчали морфологічні, тинкторіальні, культуральні та біологічні властивості мікрофлори. Виконували дослідження за допомогою ПЛР якісним методом.

Пацієнтки проходили обстеження в І фазу менструального циклу, до та після операції. Із груп обстежуваних виключали жінок з тяжкими соматичними хворобами, онкопроцесами.

Обстеження проводили за загальноновизнаними алгоритмами та дотримувались відповідних наказів МОЗ України: наказ МОЗ України № 582 від 15.12.2003 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги", наказ №417 від 15.07.2011 "Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні", наказ № 312 від 08.05.2009 "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматовенерологічні захворювання".

Об'єктами дослідження були бактеріологічне, бактеріоскопічне дослідження виділень із піхви, цервікального каналу, уретри; ПЛР крові, матеріалу із піхви, цервікального каналу, тканин лейоматозних вузлів.

## Результати. Обговорення

З точки зору сучасних поглядів на етіологію та патогенез Лм м, дослідження тканин видалених лейоматозних вузлів мають практичне значення.

Визначення та ідентифікація мікрофлори у тканинах лейоматозних вузлів може вказувати на наявність інфекційного чинника в організмі жінки, переважно в хронічній формі перебігу певного захворювання та сприяти визначенню етіотропної терапії, профілактиці

післяопераційних ускладнень.

Проводили порівняння результатів бактеріологічного дослідження матеріалу із піхви, цервікального каналу, уретри, тканин лейоматозних вузлів за групами клінічного (безсимптомного, симптомного) перебігу Лм м.

З метою підвищення рівня діагностики супутньої гінекологічної патології у жінок, хворих на Лм м, здійснене визначення ПЛР-аналізу у піхвовому вмісті інфекцій, що найбільш часто передаються статевим шляхом, (із заднього склепіння піхви) (метод ампліфікації нуклеїнових кислот (МАНК) - виділення із клінічного матеріалу ДНК: *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Virus papilloma hominis* (VPH) - високого канцерогенного ризику типів), *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, *Cytomegalovirus* (CMV), *Virus herpes simplex 1/2*, *Neisseria gonorrhoeae*.

Результати проведеної молекулярної (метод ампліфікації нуклеїнових кислот з детекцією продуктів ПЛР "до кінцевої крапки") діагностики інфекцій, що передаються статевим шляхом, у жінок репродуктивного віку, хворих на Лм м із заднього склепіння показали, що *Virus herpes simplex* склав 30,6% в групі ІА та 32,4% в групі ІБ, *Cytomegalovirus* відповідно - у 27,8% та 28,7%. Результат до *Chlamidia trachomatis* був позитивним у 25,0% жінок групи ІА та 26,9% - групи ІБ, *Mycoplasma hominis* - у 12,96% та 15,7%, *Ureaplasma urealyticum* - у 4,6% та 8,3%, *Virus papilloma hominis* онкогенного типу - у 3,7% та 5,6%. Подані результати проведених досліджень узгоджувались з показниками бактеріологічного дослідження.

Проведена ПЛР-діагностика (якісний аналіз визначення ДНК) інфекцій, що передаються статевим шляхом, у жінок репродуктивного віку, хворих на Лм м, із цервікального каналу показала, що *Virus herpes simplex* склав у групі ІА - 37(34,3%) та у групі ІБ - 41(38%) проти показників із піхви (30,6% в групі ІА та 32,4% в групі ІБ), *Cytomegalovirus* відповідно у групі ІА - 36 (33,3%) та у групі ІБ - 35 (32,4%) проти показників із заднього склепіння відповідно у 27,8% та 28,7%).

Результат до *Chlamidia trachomatis* був позитивним у 35 (32,4%) жінок групи ІА та у 40 (37,0%) - групи ІБ проти результатів у піхвовому вмісті у 25,0% жінок групи ІА та 26,9% - групи ІБ. Позитивні результати до *Mycoplasma hominis* виявлені у 15 (13,9%) обстежуваних групи ІА та у 19 (17,6%) - групи ІБ проти результатів із піхвового вмісту відповідно (12,96% та 15,7%), *Ureaplasma urealyticum* - у 7 (6,5%) у групі ІА та у 11 (10,2%) у групі ІБ проти показників у піхвовому вмісті відповідно за групами (4,6% та 8,3%), *Virus papilloma hominis* становив 3,7% (4) та 6,5% (7) проти показників у піхвовому вмісті (3,7% та 5,6%) Тип 16, 18.

За результатами дослідження, домінуючими інфекціями цервікального каналу жінок репродуктивного віку, хворих на Лм м були: *Virus herpes simplex* у групі ІА - 37 (34,3%) та у групі ІБ - 41 (38,0%), *Chlamidia*

trachomatis був позитивним у 35 (32,4%) жінок групи IIA та у 40 (37,0%) - групи IIB, Cytomegalovirus відповідно - у групі IIA - 36 (33,3%) та у групі IIB - 35 (32,4%). Інші інфекції склали: *Mycoplasma hominis* 15 (13,9%) у групі IIA та 19 (17,6%) у групі IIB, *Ureaplasma urealyticum* 7 (6,5 %) група IIA та 11 (10,2 %) група IIB та *Virus papilloma hominis* Тип 16, 18 у 4 (3,7%) та у 7 (6,5%) відповідно за групами.

Ідентифікація інфекційної мікрофлори за допомогою ПЛР показала, що в тканинах лейоматозних вузлів виявлено ДНК: *Mycoplasma hominis* в 43,3%, *Chlamidia trachomatis* в 40,0%, *Ureaplasma urealyticum* в 36,7%, *Cytomegalovirus* та *Mycoplasma hominis* по 30,0%, *Virus papilloma hominis* тип 16, 18 в 23,3%, *Candida albicans* в 6,7% випадків спостережень.

Бактеріологічне дослідження тканин лейоматозних вузлів виявило наявність у них у високих діагностичних титрах *Enterococcus fec.*, *St. epidermidis* в кількості 108 КУО/мл. У піховому вмісті дані збудники висівалися у титрах 1010 та 105 КУО/мл відповідно.

Мікрофлора, що виявлена в тканин лейоматозних вузлів переважно мала місце у піховому вмісті, проте в різних кількісних визначеннях - КУО/мл. Привертають увагу діагностичні значення вірусної флори, бактерій, бактероїдів. У тканинах лейоматозних вузлів вірусна флора визначалась на 9,9% частіше, а кількість КУО/мл була більшою у 1,7 разів, ніж у піховому вмісті (на момент дослідження). У тканинах лейоматозних вузлів *Streptococcus B, D, Staphylococcus aureus, Bacteroides sp., Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatis* у середньому визначались з частотою 32,8%, а у піховому вмісті - 15,7%, що 2,1 разу було більшим, а кількість КУО/мл склала у середньому 107,5 та 107,3 КУО/мл відповідно.

Інфекційні чинники *Escherichia coli, Diphtheroides, Trichomonas vaginalis, Candida albicans, Bifidobacterium sp., V. fragilis* у тканинах лейоматозних вузлів не визначались.

Порівняльна характеристика (молекулярна (ПЛР) діагностика) інфекцій, що передаються статевим шляхом, з заднього склепіння, з цервікального каналу, в тканинах видалених лейоматозних вузлів показала

достовірну різницю ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ) між частотою визначення *Mycoplasma hominis* у піховому вмісті, цервікальному каналі та тканинах лейоматозних вузлів, де частота визначення була на 28,9% та 27,6% більшою, *Ureaplasma urealyticum* - на 30,2% та 28,4%, *Virus papilloma hominis* онкогенний тип - на 18,8% та 18,2% відповідно у порівнянні з показниками із заднього склепіння та цервікального каналу.

За результатами ПЛР дослідження визначали інфекції у тканинах не у всіх вузлах (наприклад із 5-ти видалених, лише у тканинах 1 вузла були позитивними визначення і не завжди у діагностичних титрах). Наявність інфекцій у вузлах була за різних гістологічних типів пухлини (проліферативна, клітинна, проста тощо), тоді як подана флора була в низьких титрах, або відсутня у матеріалі із піхви чи цервікального каналу. Отримані результати можуть вказувати на те, що інфекції у тканині лейоматозних вузлів могли надходити інтраканалікулярним, гематогенним, лімфогенним шляхом. Не виключено, що ці інфекції були в організмі жінки в активній формі в минулому.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. В алгоритм спостереження за хворими репродуктивного віку на лейоміому матки доцільно включати бактеріологічне, ПЛР дослідження вмісту піхви, цервікального каналу, уретри в динаміці спостереження, тканин видалених лейоматозних вузлів з метою ідентифікації мікрофлори для визначення профілактики виникнення супутніх захворювань уrogenітального тракту шляхом корекції біоценозу уrogenітальних органів, що може сприяти запобіганню дії тригерних чинників, як виникнення лейоміоми матки так і переходу росту пухлини з простого типу у проліферативний.

2. Своєчасна корекція біоценозу піхви може бути одним із етапів патогенетично обґрунтованої профілактики лейоміоми матки.

Перспектива подальших розробок полягає у розпрацюванні диференційованого алгоритму ведення пацієнток репродуктивного віку, хворих на лейоміому матки з різним типом біоценозу піхви.

## Список посилань

- СклярOVA, В. О. (2009). Роль супутніх факторів у розвитку рецидивуючого кандидозного кольпіту. *Здоров'я жінки*, 8, 223-226.
- Тарабрина, Е. П. (2009). *Иммунологические аспекты патофизиологических процессов у женщин с миомой матки на фоне уреapлазменной инфекции*. (Дис. канд. техн. наук). "Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева", Саранск.
- Тихомиров, А. Л., Лубни, Д. М. (2006). *Миома матки*. Москва: МИА.
- Тихомиров, А. Л. (2008). Современное органосохраняющее лечение миомы матки. *Consilium medicum*, 10 (6), 19-23.
- Шендеров, Б. А. (1998). *Медицинская микробная экология и функциональное питание. Микрофлора человека и животных и ее функции* (Т. I). Москва: Изд-во ГРФНТ.

## References

- Skliarova, V. O. (2009). Rol suputnix faktoriv u rozvytku retsydyvuiuchoho kandydoznoho kolpitu. [The role of concomitant factors in the development of recurrent candidiasis colpitis.]. *Zdorovia zhinky - The health of a woman*, 8, 223-226.
- Tarabrina, E. P. (2009). *Immunologicheskie aspekty patofiziologicheskikh processov u zhenshin s miomoy matki na fone ureaplazmennoj infekcii*. [Immunological aspects of pathophysiological processes in women with uterine myoma on the background of ureaplasma infection]. (Dis. kand. tehn. nauk - Candidate of Technical Sciences). "Mordovskij gosudarstvennyj universitet im. N. P. Ogareva", Saransk - "Mordovian State University named after N. P. Ogarev", Saransk.
- Tihomirov, A. L., Lubni, D. M. (2006). *Mioma matki*. [Myoma

- of the uterus]. Moskva: MIA - Moscow: MIA.
4. Tihomirov, A. L. (2008). Sovremennoe organoshranyayushee lechenie miomy matki. [Modern organ-preserving treatment of uterine fibroids]. *Consilium medicum*, 10 (6), 19-23.
5. Shenderov, B. A. (1998). *Medicinskaya mikrobnaya ekologiya*

*i funkcionalnoe pitanie. Mikroflora cheloveka i zhivotnyh i ee funkcii (T. I). [Medical microbial ecology and functional nutrition. The microflora of humans and animals and its functions (V. I)]. Moskva: Izd-vo GRFNT. - Moscow: Publishing house of GRFNT.*

**Запорожченко М.Б., Парубина Д.Ю., Сидоренко А.В.**  
**ИНФЕКЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ТКАНЕЙ ЛЕЙОМИОМНОЗНЫХ УЗЛОВ, УДАЛЕННЫХ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ**

**Аннотация.** Состояние микробной экологии половых органов у женщин репродуктивного возраста заслуживает особого внимания врача-клинициста. Инфекции половых путей признаны одним из триггерных факторов миомы матки. Лейомиома матки может возникнуть в результате поражения миометрия воспалительными процессами. Цель исследования - изучить ткани удаленных миоматозных узлов на наличие ассоциированной микробной флоры у женщин репродуктивного возраста, страдающих бессимптомным и симптомным клиническим течением лейомиомы матки. Исследовано наличие инфекционной флоры в содержимом влагалища и цервикальном канале у 216 женщин репродуктивного возраста, больных лейомиомой матки, а также в 30 удаленных миоматозных узлах матки. В вагинальном составе вирус простого герпеса составил 30,6% в группе IIA и 32,4% в группе IIB, Cytomegalovirus соответственно - 27,8% и 28,7%. Chlamidia trachomatis была положительной в 25,0% женщин IIA группы и 26,9% - в группе IIB, Mycoplasma hominis - в 12,96% и 15,7%, Ureaplasma urealyticum - в 4,6% и 8,3%, вирус папилломы онкогенного типа - в 3,7% и 5,6% соответственно. Доминирующими инфекциями цервикального канала у женщин репродуктивного возраста, больных лейомиомой матки, были вирус простого герпеса в группе IIA - 34,3% и в группе IIB - 38,0%, Chlamidia trachomatis 32,4% и 37,0%, Cytomegalovirus - 33,3% и 32,4%, Mycoplasma hominis - 13,9% и 17,6%, Ureaplasma urealyticum - 6,5% и 10,2%, вирус папилломы человека 16, 18 тип - 3,7% и 6,5% соответственно. В тканях миоматозных узлов ДНК Mycoplasma hominis была обнаружена в 43,3%, Chlamidia trachomatis - 40,0%, Ureaplasma urealyticum - в 36,7%, Cytomegalovirus - 30,0%, вирус папилломы человека 16, 18 тип - 23,3%, Candida albicans - у 6,7% случаев. Титры Enterococcus fec., St. Epidermidis в тканях миоматозных узлов до 108 КОЕ/мл. Эти возбудители из влагалища высевались в титрах 1010 и 105 КОЕ/мл соответственно. Вирусная флора в тканях миоматозных узлов определялась в 1,8 раз чаще, а количество КОЕ/мл было в 1,7 раз больше, чем в содержимом влагалища. Стрептококки B, D, золотистый стафилококк, Бактероиды, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Chlamidia trachomatis в тканях миоматозных узлов определялись в среднем с частотой 32,8%, а в вагинальном содержимом - 15,7%, что в 2,1 раз больше. Частота Mycoplasma hominis в тканях миоматозных узлов в 3 и 2,8 раза или на 28,9% и 27,6% больше, чем из заднего свода влагалища и цервикального канала, Ureaplasma urealyticum - в 5,6 и 4,4 раз или на 30,2% и 28,4%, вирус папилломы человека онкогенного типа 16, 18 - в 5,1 и 4,6 раз или на 18,8% и 18,2% соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что инфекции в тканях миоматозных узлов могли попасть интраканаликулярным, гематогенным, лимфогенным путями. Не исключено, что эти инфекции были в организме женщины в активной форме в прошлом. В алгоритм наблюдения за пациентами с лейомиомой матки в репродуктивном возрасте целесообразно включать бактериологические, ПЦР-исследования микробиоценоза влагалища, цервикального канала, уретры в динамике наблюдения, тканей удаленных миоматозных узлов с целью предупреждения возникновения сопутствующих заболеваний мочеполового тракта и коррекции биоценоза, что позволит предотвратить этиопатогенетические механизмы, такие, как возникновение миомы матки и переход опухолевого роста от простого типа в пролиферативный, что является одним из этапов патогенетически обоснованной профилактики лейомиомы матки.

**Ключевые слова:** инфекция, лейомиоматозные узлы, репродуктивный возраст.

**Zaporozhchenko M.B., Parubina D.Y., Sidorenko A.V.**  
**INFECTIOUS ASPECTS OF TISSUES OF LEIOMYOMATOUS NODULES REMOVED IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE, PATIENTS WITH UTERINE LEIOMYOMA**

**Annotation.** The state of the microbial ecology of genital organs in women of reproductive age deserves special attention of the doctor-clinician. Infections of the genital tract are recognized as one of the triggers of uterine myoma. Leiomyoma of the uterus can arise as a result of lesions of the myometrium by inflammatory processes. The goal is to examine the tissues of distant leiomyomatous nodules for the presence of an associated microbial flora in women of reproductive age who suffer from asymptomatic and symptomatic clinical course of the uterine leiomyoma. The presence of infectious flora in the vaginal contents and cervical channel of 216 women of reproductive age, patients with uterine leiomyoma, and in 30 distant leiomyomatous nodules of the uterus was investigated. In the vaginal content of Virus herpes simplex was 30.6% in the IIA group and 32.4% in the group IIB, Cytomegalovirus, respectively - in 27.8% and 28.7%. The result to Chlamidia trachomatis was positive in 25.0% of women in the IIA group and 26.9% - in group IIB, Mycoplasma hominis - in 12.96% and 15.7%, Ureaplasma urealyticum - in 4.6% and 8.3%, Virus papilloma hominis oncogenic type - in 3.7% and 5.6%. The dominant infections of the cervical canal of women of reproductive age, patients with uterine leiomyoma, were Virus herpes simplex in the IIA group - 34.3% and in group IIB - 38.0%, Chlamidia trachomatis - 32.4% and 37.0%, Cytomegalovirus - 33.3% and 32.4%, Mycoplasma hominis - 13.9% and 17.6%, Ureaplasma urealyticum - 6.5% and 10.2%, Virus papilloma hominis - 3.7% and 6.5% respectively. In the tissues of the leiomyomatous nodules, Mycoplasma hominis DNA was detected in 43.3%, Chlamidia trachomatis - in 40.0%, Ureaplasma urealyticum - in 36.7%, Cytomegalovirus and Mycoplasma hominis by 30.0%, Virus papilloma hominis - in 23.3%, Candida albicans - in 6.7% of cases of observations. Titres Enterococcus fec., St. epidermidis in the tissues of the leiomyomatous nodules were 108 CFU/ml. These pathogens in vaginal content were sown in titres 1010 and 105 CFU/ml, respectively. The viral flora in the tissues of the leiomyomatous nodules was determined 1.8 times more often, and the amount of CFU / ml was 1.7 times greater than in the vaginal contents. Streptococcus B, D, Staphylococcus aureus, Bacteroides sp., Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatis in the tissues of the leiomyomatous nodules were determined on average with a frequency of 32.8%, and in the vaginal content - 15.7%, which is 2.1 times was more. The frequency of

*Mycoplasma hominis* in the tissues of the leiomyomatous nodules was in 3 and 2.8 times, or 28.9% and 27.6% greater than the posterior vaginal vault and cervical canal, *Ureaplasma urealyticum* - in 5.6 and 4.4 times, or 30.2% and 28.4%, *Virus papilloma homynis oncogenic type 16 of 18* - in 5.1 and 4.6 times, or 18.8% and 18.2% respectively. The results obtained indicate that infections in the tissues of the leiomyomatous nodules could have been given by intracanalicular, hematogenous, lymphogenous pathways. It is possible that these infections were in the body of a woman in an active form in the past. In the algorithm for monitoring patients with uterine leiomyoma at reproductive age, it is advisable to include bacteriological, PCR studies of the vaginal microbiocenosis, cervical canal, urethra in observation dynamics, tissues of remote leiomyomatous nodules by identifying microflora in order to prevent the occurrence of concomitant diseases of the urogenital tract and correction of organ biocenosis, which can to prevent the etiopathogenetic mechanisms, such as the occurrence of uterine fibroids and the transition of tumor growth from simple type in the proliferative and is one of the stages of pathogenetically substantiated prevention of uterine leiomyoma.

**Keywords:** *infection, leiomyomatous nodules, reproductive age.*

---



DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-06

УДК: 618.13:616.14-007.63-055.2-092-085-039.73-035.

## ОСОБЛИВОСТІ ПОГЛИНАННЯ ГЛЮКОЗИ В ТКАНИНАХ ПЛОДА ПРИ ХРОНІЧНІЙ ГІПОКСЕМІЇ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НА ВІВЦЯХ)

Ошовський В.І.

Медичний центр "Уніклініка" (вул. Героїв Сталінграда, 4, м. Київ, Україна, 04210), НМАПО імені П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112)

Відповідальний за листування:  
e-mail: pirhospr@gmail.com

Статтю отримано 7 грудня 2017 р.; прийнято до друку 15 січня 2018 р.

**Анотація.** Мета - дослідити розподіл крові та метаболізм глюкози в серці, печінці та мозку під час хронічної гіпоксемії у плодів овець. Розроблено модель вимірювання обмінних процесів при хронічній гіпоксемії плода з використанням вимірювання ПЕТ-КТ у вагітних овець після ятрогенної індукції хронічної гіпоксії плода. За 14 днів до ПЕТ-процедури проведено лазерну коагуляцію плацентарних судин. Після того, як радіоактивну глюкозу було введено в яремну вену вагітної тварини, були виконані послідовні ПЕТ-скани. Поглинання глюкози було проаналізовано в мозку плода, печінці, серці та нирках протягом 60 хвилин після ін'єкції радіоактивного маркера. Тропність глюкози до цих органів вимірювали у порівнянні з поглинанням глюкози плацентою протягом 60 хвилин. У статті представлено аналіз метаболічних змін при гіпоксії у 8 плодів. Резистентність кровоплину в артеріях пуповини була значно більшою в гіпоксемічних плодів порівняно з нормоксемічними. При цьому, індекс пульсації в артеріях пуповини не був суттєво підвищений при гіпоксемії ( $1,06 \pm 0,18$  та  $1,67 \pm 0,12$ ,  $p=0,018$ ). Венозні протоки також реагували підвищенням резистентності під час зменшення кількості кисню, яку отримував плід. Так пульсаційний індекс у венозній протоці під час хронічної гіпоксії ( $0,62 \pm 0,25$ ) збільшувався у порівнянні з нормоксемією ( $0,41 \pm 0,2$ ), але незначно. Відносно поглинання ФДГ було в 3,8 рази вище в мозку гіпоксемічних плодів ( $0,019 \pm 0,005$ ) у порівнянні з нормоксемічними ( $0,005 \pm 0,002$ ), ( $p=0,02$ ). Навідміну від цього, гіпоксичне серце плода не показало істотної різниці в поглинанні ФДГ порівняно з нормоксемічним мозком плода ( $p=0,11$ ). Відносно поглинання ФДГ у печінці істотно не відрізнялося між двома групами ( $p=0,97$ ). Таким чином, було показано, що хронічна гіпоксемія плода призвела до зниження перфузії плаценти та збільшення кровотоку в мозку, у той час, як метаболізм глюкози не знижувався у печінці та серці плода.

**Ключові слова:** гіпоксемія плода, коагуляція судин плаценти, радіоактивна глюкоза, ПЕТ-КТ.

### Вступ

Хронічна гіпоксемія плода залишається "terra incognita" і своєрідним викликом для науковців усього світу. Ще на початку 20-го сторіччя була висунута концепція "Everest in Utero", яка мала на меті констатацію факту про те, що плід, перебуваючи в утробі, навіть під час нормального гестаційного процесу знаходиться в стані "відносної гіпоксемії", котра, однак, не призводить до ураження плода, а радше є компенсаторною реакцією, що дозволяє зберігати гомеостаз та зменшувати потреби міокарду та мозкових структур у кисні під час несприятливих внутрішньоутробних подій [4, 5].

Втім, у деяких випадках, наприклад - патології інвазії трофобласту, природні захисні механізми порушуються, що призводить до поглиблення гіпоксемії і можливого перинатального ураження плода [2, 3]. Під час попередніх етапів дослідження нам вдалося продемонструвати, що гостра гіпоксемія плода (на овечій моделі) призводить до зменшення плацентарного і печінкового венозних кровотоків, без істотного зниження рівня надходження глюкози до цих органів, тобто гемодинамічні зміни не призводять до метаболічних зрушень [1]. Метою наступного етапу є вивчення реакцій організму плода на хронічну гіпоксемію.

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) з радіоактивно міченими трейсерами (аналогом глюкози F-18-фтордезоксиглюкозою (ФДГ)) є адекватним способом дослід-

ження функціонування органів плода в природних умовах. Мета дослідження - вивчити зміни метаболізму глюкози в різних органах плода у вагітних овець під час хронічної гіпоксемії за допомогою ПЕТ-КТ.

### Матеріали та методи

Поглинання ФДГ в плаценті, мозку, печінці та серці плода вимірювалося при нормальній оксигенації (5 плодів із нормоксемічної групи I частини експерименту) [1] та при гіпоксемії у 11 плодів овець (2 з котрих із двійні), між 112 і 135 днями вагітності (гестаційний вік)  $125 \pm 4$  днів (середнє  $\pm$  SD). Експерименти на тваринах і догляд за ними відбувалися відповідно до вказівок інституційних комітетів і були затверджені місцевими органами етики та радіаційної безпеки. Дослідження було складовою частиною проекту Deutsche Forschungsgemeinschaft Projekt TC 2/4-2: "Investigation of glucose uptake with PET-CT on a fetal sheep model under acute and chronic hypoxia", що проводився в Медичному Університеті м. Майнц (Німеччина).

Для розвитку хронічної плодової гіпоксемії, за 14 днів до очікуваного ПЕТ-КТ аналізу, вагітним тваринам виконувалася фетоскопічна лазерна коагуляція поверхневих судин котиледонів плаценти. Всі операції з фетоскопічної лазерної хірургії проводилися в операційній кімнаті при стерильних умовах та під загальною ане-

тезією. Було застосовано фетоскоп діаметром 1,2 мм (11530AA) з вигнутим троакаром (11530 КБ) з двома робочими каналами (1,6 x 2,9 мм, площа секції: 3,34 мм<sup>2</sup>, Карл Шторц, Тюттлінген, Німеччина). Судинна мапа на поверхні котиледонів ретельно вивчалася з метою виявлення судин, придатних для коагуляції (в середньому до 30% поверхневої судинної мережі). Для коагуляції використано лазерний прилад (Medilas Fibertom 8100, Dornier MedTech, Wessling, Німеччина) з потужністю 50-60 Вт і лазерні провідники діаметром 0,7 мм. Після проведення коагуляції стан плодів вивчався 1 раз на 3-4 доби за допомогою УЗД.

Перед проведенням ПЕТ-КТ тваринам була проведена премедикація 0,25 мг/кг ксілазіна внутрішньом'язево. Після внутрішньовенного введення 1,0 г барбітурату через зовнішній катетер у яремну вену та інтубації, вівцематки були переведені в лежаче положення на правому або лівому боці з метою запобігання стисненню нижньої порожнистої вени таким чином, щоб плоди знаходилися повністю в межах 18 см осевого поля томографа. Вівці були поміщені на грілку (39° C) на час перебування під анестезією, щоб запобігти переохолодженню. Кожна тварина вентильовалася 1,0-1,5% ізофлураном у стандартній комбінації газу O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O (2:1). Для забору артеріальної крові під час дослідження ПЕТ була катетеризована одна з вушних артерій матері.

Ультразвукові вимірювання спочатку були проведені в умовах нормоксії, а потім повторені в умовах гіпоксемії. Застосовано кольоровий доплерівський ультразвуковий прилад (GE LOGIQ 9, General Electric, США) з опуклим датчиком (7,5 МГц). Доплерографічні вимірювання проводилися з кутом інсонації 30°. Об'ємна швидкість кровотоку була отримана з урахуванням відповідного діаметру судини й інтенсивності середньої швидкості.

Відносне поглинання ФДГ в мозку, серці та печінці плода визначали на основі підсумованих зображень 40-60 хв., з використанням визначеного вручну досліджуваного об'єму (ДО), зіставленого з середнім рівнем поглинання ФДГ у плаценті.

Тваринам не давали їжу протягом 24 годин до початку кожної сесії ПЕТ, в той час як доступ до води був вільним. Для отримання ПЕТ-КТ зображення використовувалася повнокільцева система високої роздільної здатності Gemini GXL 10 (Philips, Ейндховен, Нідерланди). Вівці були розташовані у бічному положенні на ліжку таким чином, щоб плід знаходився повністю в межах 18 см осевого поля огляду ПЕТ, що визначалося за допомогою ультразвуку. Для корекції анатомічної орієнтації використовувалася комп'ютерний томограф (120 кВ, 40 mAs, товщина зрізу 5 мм). Після чого розпочинався процес динамічної ПЕТ загальною тривалістю 60 хв. (6 x 20 сек., 6 x 30 сек., 5 x 1 хв., 5 x 2 хв., 8 x 5 хв.) у 3-вимірному режимі з одночасною ін'єкцією ФДГ (близько 300 MBq) у зовнішню яремну вену тварини.

Зображення були реконструйовані шляхом використання алгоритму реконструкції 3D-RAMLA у програмному забезпеченні сканера з параметрами за замовчуванням. Просторова роздільна здатність реконструйованих зображень складала максимально близько 9 мм напівширини.

Вушна артерія тварини була катетеризована для забору артеріальної крові під час динамічної ПЕТ. Зразки крові відбиралися вручну один раз на 30 кадрів. Концентрації трейсерів у зразках крові визначалися за допомогою лічильника радіоактивності, який був перехресно калібрований із системою ПЕТ. Зразки крові плода було отримано за допомогою кордоцентезу, виконаного під ультразвуковим контролем. У зразках крові плода було визначено рН і pO<sub>2</sub> під час гіпоксемії.

Криві часо-активності плаценти, головного мозку, серця та печінки плода були отримані шляхом ручного розміщення досліджуваних об'ємів (ДО) у комп'ютерний томограф. Пізні статичні зображення поглинання ФДГ були отримані шляхом підсумовування останніх кадрів динамічної послідовності ПЕТ, які, згідно з візуальним оглядом не мали значного зсуву. Просумовано останні чотири 5-хвилинні кадри з 40-60 хвилин після ін'єкції 18-ФДГ. Коефіцієнти поглинання ФДГ були обчислені з цих підсумованих зображень відносно середнього поглинання ФДГ у 5 плацентах, тобто поглинання ФДГ в досліджуваних об'ємах органів плода було поділено на середнє поглинання ФДГ в досліджуваних об'ємах, розміщених у 5 чітко ідентифікованих плацентах, розташованих поблизу тіла плода, які не виказували жодного збігу з іншими ФДГ-поглинальними структурами у кожній тварини. Плацентами були обрані в якості опорної області через досить високий рівень поглинання ФДГ і в умовах і нормоксії, і в умовах гіпоксемії.

Найбільш часто застосовуваним кількісним методом в клінічній інтерпретації поглинання FDG є стандартне значення поглинання (СЗП), яке можна розрахувати, використовуючи концентрацію FDG у нормованій тканині з урахуванням маси тіла пацієнта. Отримане число є мірою ступеня поглинання FDG у будь-якому органі. Для нашого випробування ми використовували графічний аналіз Гедде-Патлака. Для цього отримано динамічні дані щодо концентрацій FDG у тканинах плода та периферійній крові вагітної тварини.

Графік Гедде-Патлака описується виразом (1):

$$\frac{C_{Tissue}(t)}{C_p(t)} = K \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)} + V \quad (1)$$

Це означає, що активність FDG у тканинах плода розділяється на активність FDG плазми та розподіляється згідно з часовими показниками. Для динамічних систем із необоротними складовими графічне зображення після достатнього часу рівноваги набуває форми прямої, зручної для інтерпретації.

Отримати всі (безперервні) дані, необхідні для проведення ПЕТ у плодів технічно дуже складно. Коефіцієнт Кі лінійної фази являє собою швидкість передачі FDG від матері до плода (кількість накопиченого в тканинах маркера по відношенню до кількості маркера, яка була доступна в плазмі). Було вирішено використовувати саме його, як максимально точний показник поглинання FDG тканинами плода з крові вагітної тварини.

Фізіологічні та доплерографічні параметри плода, а також коефіцієнти поглинання ФДГ у нормальних умовах і в стані гіпоксемії, були порівняні за допомогою непарного t-тесту і тесту ANOVA. Дані представлені у вигляді середнього значення  $\pm$  SD. Значення  $p < 0,05$  вважалися значущими. Розрахунки були виконані з використанням програмного забезпечення Statistica® версії 8.1 (Statsoft, Tulsa, Оклахома, США).

### Результати. Обговорення

Три плоди померли протягом 1 тижня від декомпенсації хронічної гіпоксемії. Ці випадки не були включені до даного аналізу.

Рівень  $pO_2$  та рН крові плода були нижчими в гіпоксемічних плодів у порівнянні з нормоксичними, однак ці відмінності не були статистично значущими (табл. 1). Виявлено вірогідні зміни у концентрації буферних основ із зміщенням у бік дефіциту.

Індекс пульсації у артеріях пуповини був значно збільшений при гіпоксемії ( $1,06 \pm 0,18$  та  $1,67 \pm 0,12$ ,  $p = 0,018$ ). PI у венозній протоці під час хронічної гіпоксемії ( $0,62 \pm 0,25$ ) збільшувався, однак, достовірно не відрізнявся від нормоксемічних плодів ( $0,41$   $0,2$ ).

У мозкових структурах плода відносно поглинання ФДГ було приблизно в 3,8 рази вище у гіпоксемічних плодів ( $0,019 \pm 0,005$ ) у порівнянні з нормоксемічними ( $0,005 \pm 0,002$ ), ( $p = 0,02$ ). На противагу цьому, серце та печінка гіпоксемічних плодів не демонстрували значущих змін у поглинанні ФДГ у порівнянні з мозком нормоксичних плодів.

У цьому дослідженні проводилося вимірювання відносного поглинання ФДГ у мозку, серці та печінці нормоксемічних і гіпоксемічних плодів вівці. У порівнянні з використанням винятково ПЕТ, застосування комбінованої технології ПЕТ-КТ спростило ідентифікацію органів плода і плацентом.

Зниження плацентарної перфузії призвело до значущого дефіциту буферних основ та відносного змен-

**Таблиця 1.** Середні показники ( $\pm$ -SD) газів крові у нормоксемічних та гіпоксемічних плодів.

Параметр	Нормоксемія (n=5)	Гіпоксемія (n=8)	P value
pH	$7.27 \pm 0.1$	$7.19 \pm 0.24$	0.702
BE (mmol/L)	$1.03 \pm 2.5$	$-6.75 \pm 2.42$	0.049
$pO_2$ (mm Hg)	$40.4 \pm 22.1$	$22.2 \pm 12.3$	0.451

шення напруги кисню у плодів, достовірного зниження рН пуповинної крові плода не відбулося.

Відмічено значуще підвищення резистентності в артеріях пуповини та тенденція до збільшення опору в венозній протоці. При цьому, поглинання ФДГ в плаценті не було значуще порушено зниженим кровотоком у пуповині. Цей механізм очевидно є важливим для виживання плода в стресових ситуаціях. Відносно поглинання ФДГ, тобто поглинання ФДГ, поділене на середнє поглинання ФДГ у плацентах, істотно не відрізнялося в серці та печінці плода в гіпоксемічних і нормальних умовах.

На відміну від серця та печінки, у мозкових структурах плода виявилось майже чотириразове збільшення відносного поглинання ФДГ, індуковане хронічною гіпоксією. На нашу думку, збільшення поглинання глюкози в мозку плодів, пов'язане з ранньою і тривалою централізацією кровообігу, є ідентичним до того, яке ми спостерігаємо в плодів людини із ранньою реалізацією затримки росту плода.

Основним обмеженням нашого дослідження є неможливість отримати абсолютну кількість поглинання ФДГ тканинами того чи іншого органу - була доступна тільки відносна оцінка змін її поглинання, заснована на вивченні динаміки ФДГ у крові вагітної тварини.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати експерименту можуть свідчити про те, що хронічна гіпоксемія плода у овець призводить до зменшення плацентарного і дуктального кровотоків, а також централізації кровообігу без істотного зниження рівня надходження глюкози до печінки та серця. Зменшення насичення киснем крові плода та дефіцит буферних основ не призводить до значущої зміни її рН.

Перед сучасними акушерами стоїть виклик пошуку нових методів оцінки внутрішньотробного стану плода, оскільки наявні не можуть надати можливості фіксації ранніх метаболічних проявів гіпоксемії.

### Список посилань

- Ошовський, В. І. (2017). Особливості поглинання глюкози в тканинах плода при гострій гіпоксії. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 1 (1), 247-252.
- Jensen A, Hohmann M, and Kunzel W. (1987). Redistribution of fetal circulation during repeated asphyxia in sheep: effects on skin blood flow, transcutaneous  $PO_2$ , and plasma catecholamines. *J. Dev. Physiol.*, 9, 41-55.
- Kiserud, T., Rasmussen, S. & Skulstad, S. (2000). Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 182 (1), 147-53. DOI: 10.1016/S0002-9378(00)70504-7.
- Salihu, H. M., Sharma, P. P., Aliyu, M. H., Kristensen, S., Grimes-Dennis, J., Kirby, R. S. & Smulian, J. (2006). Is small for gestational age a marker of future fetal survival in utero? *Obstet. Gynecol.*, 107, 851-6. DOI: 10.1097/01.AOG.0000206185.55324.5b.
- Surkan, P. J., Stephansson, O., Dickman, P. W. & Cnattingius, S. (2004). Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N. Engl. J. Med.*, 350 (8), 777-85. DOI: 10.1056/NEJMoa031587.

## References

1. Oshovskiy, V. I. (2017). Osoblyvosti pohlynannia hliukozy v tkanyakh ploda pry hostrii hipoksii. [Peculiarities of glucose intake in fetal tissues in acute hypoxemia]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu - Bulletin of the Vinnytsia National Medical University*, 1 (1), 247-252.
2. Jensen A, Hohmann M, and Kunzel W. (1987). Redistribution of fetal circulation during repeated asphyxia in sheep: effects on skin blood flow, transcutaneous PO<sub>2</sub>, and plasma catecholamines. *J. Dev. Physiol.*, 9, 41-55.
3. Kiserud, T., Rasmussen, S. & Skulstad, S. (2000). Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 182 (1), 147-53. DOI: 10.1016/S0002-9378(00)70504-7.
4. Salihu, H. M., Sharma, P. P., Aliyu, M. H., Kristensen, S., Grimes-Dennis, J., Kirby, R. S. & Smulian, J. (2006). Is small for gestational age a marker of future fetal survival in utero? *Obstet. Gynecol.*, 107, 851-6. DOI: 10.1097/01.AOG.0000206185.55324.5b.
5. Surkan, P. J., Stephansson, O., Dickman, P. W. & Cnattingius, S. (2004). Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N. Engl. J. Med.*, 350 (8), 777-85. DOI: 10.1056/NEJMoa031587.

**Ошовский В.И.**

## ОСОБЕННОСТИ ПОТРЕБЛЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ В ТКАНЯХ ПЛОДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСЕМИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА ОВЦАХ)

**Аннотация.** Цель - исследовать распределение крови и метаболизм глюкозы в сердце, печени и мозге при хронической гипоксемии у плодов овец. Разработана модель измерения обменных процессов при хронической гипоксемии плода с использованием измерения ПЭТ-КТ у беременных овец после ятрогенной индукции хронической гипоксии плода. За 14 дней до ПЭТ-процедуры проведено лазерную коагуляцию плацентарных сосудов. После того, как радиоактивная глюкоза была введена в яремную вену беременной овцы, были выполнены последовательные ПЭТ-сканы. Поглощение глюкозы было проанализировано в мозге плода, печени, сердце и почках в течение 60 минут после инъекции ФДГ-маркера. Влияние глюкозы на эти органы измеряли в сравнении с поглощением глюкозы плацентомой в течение 60 минут. В статье представлен анализ метаболических изменений при гипоксии у 8 плодов. Резистентность кровотока в артериях пуповины была значительно выше у гипоксемических плодов по сравнению с нормоксемичными. При этом, индекс пульсации в артериях пуповины не был существенно повышен при гипоксемии ( $1,06 \pm 0,18$  и  $1,67 \pm 0,12$ ,  $p=0,018$ ). Венозные протоки также реагировали повышением резистентности при уменьшении количества кислорода, который получал плод. Так пульсационный индекс в венозном протоке при хронической гипоксии ( $0,62 \pm 0,25$ ) увеличивался по сравнению с нормоксемией ( $0,41 \pm 0,2$ ), но незначительно. Относительное поглощение ФДГ было в 3,8 раза выше в мозге гипоксемических плодов ( $0,019 \pm 0,005$ ) по сравнению с нормоксемическими ( $0,005 \pm 0,002$ ), ( $p=0,02$ ). В отличие от этого, гипоксическое сердце плода не показало существенной разницы в поглощении ФДГ по сравнению с нормоксемическим мозгом ( $p = 0,11$ ). Относительное поглощение ФДГ в печени существенно не отличалось между двумя группами ( $p=0,97$ ). Таким образом, было показано, что хроническая гипоксемия плода привела к снижению перфузии плаценты и увеличение кровотока мозга, хотя метаболизм глюкозы не снижался в печени и сердце плода.

**Ключевые слова:** гипоксемия плода, коагуляция сосудов плаценты, радиоактивная глюкоза, ПЭТ-КТ.

**Oshovsky V.I.**

## PECULIARITIES OF GLUCOSE INTAKE IN FETAL TISSUES IN CHRONIC HYPOXEMIA (EXPERIMENTAL STUDY ON SHEEP)

**Annotation.** Objective - to investigate fetal blood distribution and glucose metabolism of heart, liver and brain during chronic hypoxaemia. Establishment of a model of real time measurement of the metabolic changes during chronic fetal hypoxaemia using PET-CT measurement in pregnant sheep after iatrogenic induction of chronic fetal hypoxaemia. Laser coagulation of placental vessels was performed in pregnant sheep in order to cause fetal hypoxaemia 14 days before the PET-procedure. The following PET-Scans were performed after 18F-FDG was injected into the jugular vein of the sheep. Fetal glucose uptake was scanned in fetal brain, liver, heart and kidneys during a period of 60 min after injection of the FDG tracer. Glucose uptake of these organs was measured in comparison with placental glucose uptake during the above-called 60 minutes course. Here we present the analysis of the metabolic changes in fetal hypoxaemia in a small series of 8 fetal sheep. It was found that FDG Uptake in the placenta, brain, liver and heart of the fetus was measured at normal oxygenation and in chronic hypoxia in 8 sheep fetuses, between 112 and 135 days of pregnancy (gestational age)  $125 \pm 4$  days (mean  $\pm$  SD). Umbilical cord artery resistance was significantly higher in hypoxemic fetuses compared to normoxemic. Venous duct reactions as a respond to hypoxia was observed. Index of pulsation in the umbilical artery was not significantly increased during hypoxia ( $1,06 \pm 0,18$  та  $1,67 \pm 0,12$ ,  $p=0,018$ ). PI in venous duct during chronic hypoxia ( $0,62$   $0,25$ ) was increased in compare with normoxemic ( $0,41$   $0,2$ ), but not significantly. Relative FDG uptake was about 3.8 times higher in brain of hypoxemic fetuses ( $0.019 \pm 0.005$ ) compared to normoxemic ( $0.005 \pm 0.002$ ), ( $p=0,02$ ). In contrast, hypoxic fetal heart showed no significant difference in absorption of FDG compared to normoxemic fetal brain ( $p=0,11$ ). Relative FDG uptake in the liver did not differ substantially between the two groups ( $p=0,97$ ). Thus, it was shown that chronic maternal hypoxemia led to decreased placental and increased brain blood flow, although, glucose metabolism was not decreased in the fetal liver and heart.

**Key words:** fetal hypoxemia, coagulation of placental vessels, radioactive glucose, PET-CT.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-07

УДК: 618.145-007.415-053.5/ 81-036.1-07-085

## ОСОБЛИВОСТІ СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ У ДІВЧАТ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ РІЗНИХ СОМАТОТИПІВ, ХВОРИХ НА ПЕРВИННУ ДИСМЕНОРЕЮ

Маркевич Б.О., Чайка Г.В.

Вінницький національний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: markevichbogdana3001@gmail.com

Статтю отримано 15 грудня 2017 р.; прийнято до друку 19 лютого 2018 р.

**Анотація.** Більшість проблем жіночої статеві системи у фертильному віці є прямим наслідком тих патологій, що виникли у пубертатному віці, в період становлення її функцій. Тому від формування нормального фізичного та статеві розвитку дівчат юнацького віку залежить становлення репродуктивного потенціалу, покращення демографічної ситуації та стан здоров'я майбутніх поколінь. Мета роботи - виявлення взаємозв'язків між особливостями статеві розвитку практично здорових та дівчат з первинною дисменореєю пубертатного віку. Наведені результати досліджень 306 дівчат пубертатного віку різних соматотипів. У досліджувану групу ввійшли 76 дівчат з первинною дисменореєю, контрольна група складається з 230 практично здорових дівчат (дані взято з бази даних НДЦ ім. М.І. Пирогова). Нами досліджено особливості розвитку статеві системи дівчат пубертатного віку з первинною дисменореєю різних соматотипів, визначених за методом Хіт-Картера. Статистична обробка отриманих результатів проведена у ліцензійному пакеті "Statistica 6.1". Результати проведених нами досліджень свідчать про те, що існує зв'язок між віковою динамікою статеві розвитку: телархе, аксілярхе, становлення менструальної функції у дівчат пубертатного віку, що страждають на первинну дисменорею у порівнянні з практично здоровими дівчатами. Результати нашого дослідження необхідно враховувати для діагностики первинної дисменореї у дівчат пубертатного віку для зменшення клінічних проявів та подальшого розвитку ускладнень в репродуктивному віці.

**Ключові слова:** менархе, аксілярхе, пубархе, дівчата пубертатного віку, первинна дисменорея.

### Вступ

Дисменорея - одна з найпоширеніших у структурі гінекологічних патологій, поширеність якої, за даними різних авторів, становить від 30 % до 92 % жінок репродуктивного віку, при цьому у 10 % з них інтенсивність болю настільки висока, що призводить до щомісячної втрати працездатності протягом 1-5 днів. Серед усіх причин відсутності дівчат-підлітків у школі дисменорея займає перше місце [1, 2, 3, 13, 15]. Формування нормального фізичного та статеві розвитку дівчат пубертатного віку є одним із актуальних напрямків сучасної медицини, що впливає на становлення репродуктивного потенціалу держави, оскільки від них багато в чому буде залежати не лише покращення демографічної ситуації в країні, але й стан здоров'я майбутніх поколінь, їхні фізичні й інтелектуальні можливості [4, 5, 6, 7, 10]. На даному етапі вже не викликає сумнівів, що різні проблеми жіночої статеві системи у фертильному віці найчастіше є прямим наслідком тих патологічних змін, які виникли ще в період становлення її функцій [4, 8, 9, 15]. Ми вивчали вікову динаміку статеві розвитку: телархе, аксілярхе та становлення менструальної функції, а саме: менархе, регулярність і тривалість менструального циклу та менструацій у дівчат пубертатного віку, що страждають на первинну дисменорею.

Мета дослідження - виявлення взаємозв'язків між особливостями статеві розвитку у практично здорових та дівчат з первинною дисменореєю пубертатного віку.

### Матеріали та методи

Нами проведено комплексне обстеження дівчаток

пубертатного віку з первинною дисменореєю. У першу досліджувану групу ввійшли 76 дівчат з первинною дисменореєю та у другу контрольну - 230 практично здорових дівчат пубертатного віку (матеріали взяті з бази НДЦ ВНМУ ім. М.І. Пирогова). Анкетування, антропометрія, клінічно-лабораторні та інструментальні дослідження були проведені на базі НДЦ ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Оцінка статеві розвитку проводилась за загальноприйнятою методикою А.В. Ставицької і Д.Н. Арон [5] - визначали ступінь статеві розвитку за проявом вторинних статеві ознак, які проявляються послідовно. Оцінювались розвиток Ма - молочних залоз, Ах - пахвового та Р - лобкового оволосіння, Ме - вік менархе та стан менструальної функції.

Для оцінки ступеня статеві розвитку вторинних статеві ознак використовували чотириохвальну систему.

Розвиток молочних залоз (Ма): Ма 0 - відсутність розвитку молочних залоз (залоза не виділяється, сосок припіднімається під навколососковим кругом); Ма 1 - навколососковий круг більших розмірів, разом з соском утворює єдиний конус, залоза незначно виділяється над поверхнею грудної клітини; Ма 2 - збільшення молочних залоз і навколососкового поля при відсутності його пігментації та плоскому сосці - конічна грудь; Ма 3 - молочна залоза округлої форми, пігментована ореола з припіднятим соском - юна молочна залоза.

Ріст волосся на лобці (Р): Р 0 - відсутність оволосіння; Р 1 - наявність поодиноких осьових волосків; Р 2 - скудне оволосіння лобка, волоски прямі; Р 3 - лобок і

великі статеві губи покриті волоссям, яке в'ється, з горизонтальною межею над лобком.

Ріст волосся в пахвовій впадині (Ах): Ах 0 - відсутність оволосіння; Ах 1 - пряме поодинокі волосся; Ах 2 - скудне оволосіння пахви, волосся пряме; Ах 3 - густе волосся, яке завивається по всій поверхні пахви.

Менструальна функція (Ме): Ме 0 - відсутність менархе; Ме 1 - менархе в момент обстеження; Ме 2 - менструальний цикл нерегулярний; Ме 3 - регулярний менструальний цикл.

Усім дівчаткам було проведено антропометричне обстеження згідно схеми В. В. Бунака в модифікації П. П. Шапоренко [11]; визначення соматотипу за методикою J. Carter і В. Heath [12].

Статистична обробка отриманих результатів проведена у ліцензійному пакеті "Statistica 6.1".

### Результати. Обговорення

Визначаючи ступінь розвитку молочних залоз серед дівчаток пубертатного віку без розподілу на соматотипи, встановлено, що Ма0 не визначено у жодної здорової дівчинки, натомість, він наявний у 51,3 % дівчат, хворих на первинну дисменорею. Ма1 виявлено у 0,43 % здорових дівчат і 46,1 % у хворих на первинну дисменорею дівчат пубертатного віку без розподілу на соматотипи ( $p < 0,0001$ ). Ма2 наявний у 27,3 % здорових дівчат та 2,6 % хворих на первинну дисменорею, при цьому у здорових дівчат дана величина достовірно більша ( $p < 0,0001$ ), порівнюючи з хворими дівчатами. Ступінь розвитку молочних залоз Ма3 виявлено у 72,3 % здорових дівчат та 0 % хворих на первинну дисменорею (див. табл. 1).

Порівнюючи ступінь росту пахвового волосся виявлено, що Ах0 у 0,43 % здорових дівчат та 80,3 % у хворих на первинну дисменорею ( $p < 0,0001$ ). Ах1 виявлено у 11,7 % практично здорових дівчат і у 19,7 % хворих дівчат без розподілу на соматотипи ( $p > 0,05$ ). Ах2 зустрічається у 52,3 % практично здорових дівчат та 0 % у хворих на первинну дисменорею. Ступінь розвитку Ах3 характерно для 28,6 % здорових дівчат, що достовірно значуще більше у порівнянні з дівчатами хворими на первинну дисменорею пубертатного віку, де даний показник не зустрічається у жодної з них.

Порівнюючи менструальний анамнез, встановлено, що у віці 11-12 років менархе характерно для 22,5 % практично здорових дівчат та 68,4 % дівчат пубертатного віку хворих на первинну дисменорею без розподілу на соматотипи ( $p < 0,0001$ ). Менархе у віці 13-14 років виявлено у 42 % практично здорових дівчат та 31,6 % у хворих на первинну дисменорею ( $p > 0,05$ ). Менархе у віці 14 і більше років характерне для 35,5 % здорових дівчат і не зустрічалось серед хворих на первинну дисменорею.

Тривалість менструального циклу 21-25 днів виявлено у 3,03 % практично здорових дівчат та 10,5 % хворих на первинну дисменорею дівчат пубертатного віку

**Таблиця 1.** Особливості менструальної функції у практично здорових дівчат та хворих на первинну дисменорею дівчат без розподілу на соматотипи.

Показник	Групи	Ма0		Ма1		Ма2		Ма3	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Здорові	n=231	0	0	1	0,43	63	27,3	167	72,3
Хворі	n=76	39	51,3	35	46,1	2	2,6	0	0
	p		,0000		,0000		,0000		,0000
Показник	Групи	Ах0		Ах1		Ах2		Ах3	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Здорові	n=231	1	0,43	27	11,7	137	59,3	66	28,6
Хворі	n=76	61	80,3	15	19,7	0	0	0	0
	p		,0000		,0793		,0000		,0000
Показник	Групи	Початок менархе							
		11-12 років		13-14 років		14 і більше років			
Здорові	n=231	52	22,5	97	42,0	82	35,5		
Хворі	n=76	52	68,4	24	31,6	0	0		
	p		,0000		,1086		,0000		
Показник	Групи	Тривалість менструального циклу							
		21-25 дб		26-35 доба		35 і більше дб			
Здорові	n=231	7	3,03	222	96,1	2	0,87		
Хворі	n=76	8	10,5	56	73,7	12	15,8		
	p		,0092		,0000		,0000		
Показник	Групи	Регулярність менструального циклу							
		Нерегулярний		Регулярний					
Здорові	n=231	49	21,2	182	78,9				
Хворі	n=76	17	22,4	59	77,6				
	p		0,8253		0,8108				

**Примітки:** тут і в подальшому: Ма - ступінь розвитку молочних залоз; Ах - ступінь розвитку пахвового волосся; р - достовірність між практично здоровими та хворими на первинну дисменорею дівчатами.

без розподілу на соматотипи ( $p < 0,001$ ). Тривалість менструального циклу 26-35 днів виявлено у 96,1 % здорових дівчат та 73,7 % хворих на первинну дисменорею дівчат пубертатного віку без розподілу на соматотипи ( $p < 0,0001$ ).

Порівнюючи 35-денний та триваліший менструальний цикл серед хворих на первинну дисменорею дівчат пубертатного віку без розподілу на соматотипи з практично здоровими дівчатами виявлено, що він зустрічається у 0,87 % здорових дівчат та 15,8 % хворих на первинну дисменорею ( $p < 0,0001$ ).

Характеризуючи регулярність менструального циклу, встановлено, що нерегулярний МЦ спостерігається у 21,2 % здорових та 22,4 % хворих на первинну дисменорею ( $p > 0,05$ ).

Порівнюючи розвиток молочних залоз у хворих на первинну дисменорею дівчат пубертатного віку різних соматотипів виявлено, що Ма0 спостерігається у 51,3 %

**Таблиця 2.** Ступінь розвитку молочних залоз у хворих на первинну дисменорею дівчат юнацького віку різних соматотипів.

Показник	Ma0		Ma1		Ma2		Ma3		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Групи									
Загалом	n=76	39	51,3	35	46,1	2	2,6	0	0
Ме-	n=27	14	51,9	13	48,1	0	0	0	0
Ек-	n=18	9	50,0	9	50,0	0	0	0	0
ЕкМе-	n=18	10	55,6	6	33,3	2	11,1	0	0
Пр	n=9	4	44,4	5	55,6	0	0	0	0
$r_{3-Ме}$			,9574		,8583		,3995		1,000
$r_{3-Ек}$			,9212		,7663		,4910		1,000
$r_{3-ЕкМе}$			,7434		,3274		,1105		1,000
$r_{3-Пр}$			,6964		,5907		,6258		1,000
$r_{Ме-Ек}$			,9012		,9012		1,000		1,000
$r_{Ме-ЕкМе}$			,8086		,3302		,0837		1,000
$r_{Ме-Пр}$			,6992		,6992		1,000		1,000
$r_{Ек-ЕкМе}$			,7385		,3167		,1550		1,000
$r_{Ек-Пр}$			,7859		,7859		1,000		1,000
$r_{ЕкМе-Пр}$			,5878		,2768		,3089		1,000

**Примітки:** тут і в подальшому:  $r_{3-Ме}$  - достовірність між загальною групою хворих дівчат та хворими дівчатами мезоморфного соматотипу;  $r_{3-Ек}$  - достовірність між загальною групою хворих дівчат та хворими дівчатами екоморфного соматотипу;  $r_{3-ЕкМе}$  - достовірність між загальною групою хворих дівчат та хворими дівчатами екто-мезоморфного соматотипу;  $r_{3-ЕкПр}$  - достовірність між загальною групою хворих дівчат та хворими дівчатами середнього проміжного соматотипу;  $r_{Ме-Ек}$  - достовірність між хворими дівчатами мезоморфного соматотипу та хворими дівчатами екоморфного соматотипу;  $r_{Ме-ЕкМе}$  - достовірність між хворими дівчатами мезоморфного соматотипу та хворими дівчатами екто-мезоморфного соматотипу;  $r_{Ме-Пр}$  - достовірність між хворими дівчатами мезоморфного соматотипу та хворими дівчатами середнього проміжного соматотипу;  $r_{Ек-ЕкМе}$  - достовірність між хворими дівчатами екоморфного соматотипу та хворими дівчатами середнього проміжного соматотипу;  $r_{Ек-Пр}$  - достовірність між хворими дівчатами екоморфного соматотипу та хворими дівчатами середнього проміжного соматотипу.

хворих загалом, 51,9 % хворих мезоморфного типу, 50 % хворих екоморфного типу, 55,6 % екто-мезоморфного типу та 44,4 % проміжного компоненту ( $p > 0,05$ ).

Молочні залози в стадії розвитку Ma1 спостерігаються у 46,1 % хворих дівчат загалом, 48,1 % мезоморфного типу, 50 % дівчат пубертатного віку з первинною дисменорею екоморфного компоненту, 33,3 % дівчат екто-мезоморфного соматотипу та 55,6 % проміжного компоненту ( $p > 0,05$ ). Ступінь розвитку молочних залоз Ma2 характерний для 2,6 % хворих на первинну дисменорею загалом та 11,1 % хворих дівчат екто-мезоморфного типу ( $p = 0,1105$ ); дівчата мезоморфного, екоморфного та проміжного типів з розвитком молочних залоз Ma2 відсутні.

Визначаючи ступінь розвитку молочних залоз у хворих на первинну дисменорею дівчат пубертатного віку виявлено,

що Ma3 відсутній у будь-якій з порівнюваних груп (табл. 2).

Визначаючи ступінь росту пахового волосся у дівчат пубертатного віку різних соматотипів, виявлено, що стадія розвитку Ax0 виявлена у 80,3 % дівчат загалом, 81,5 % дівчат мезоморфного типу, 88,9 % дівчат екоморфного типу та 77,8 % дівчат проміжного соматотипу ( $p > 0,05$ ). Ax1 наявний у 19,7 % хворих на первинну дисменорею загалом, 18,5 % у групі мезоморфного типу, 11,1 % у групі екоморфного типу, 22,2 % у хворих на первинну дисменорею екто-мезоморфного типу та 22,2 % проміжного компоненту ( $p > 0,05$ ).

Ступінь росту пахового волосся Ax2 та Ax3 у досліджуваних групах хворих на первинну дисменорею загалом, екоморфного, екто-мезоморфного, мезоморфного та проміжного типів не виявлено (табл. 3).

Визначаючи розподіл вікової динаміки менархе між хворими дівчатами пубертатного віку на первинну дисменорею різних соматотипів виявлено, що менархе у віці 11-12 років характерне для 68,4 % хворих на первинну дисменорею загалом, 63 % хворих мезоморфного типу, 61,1 % хворих екоморфного типу, 72,2 % хворих екто-мезоморфного типу та 77,8 % хворих проміжного компоненту ( $p > 0,05$ ). Менархе у 13-14 років характерне для 31,6 % хворих загалом, 37 % хворих мезоморфного типу, 38,9 % хворих екоморфного типу, 27,8 % хворих екто-мезоморфного типу та 22,2 % хворих проміжного компоненту ( $p > 0,05$ ). Менархе у 14 і більше років у дівчат хворих на первинну дисменорею різних соматотипів не встановлено у жодній з груп (табл. 4).

Вивчаючи тривалість менструального циклу у порівнянні між групами хворих на первинну дисменорею дівчат пубертатного віку різних соматотипів, нами встановлено, що тривалість 21-25 днів характерна для: 10,5

**Таблиця 3.** Ступінь росту пахового волосся у хворих дівчат юнацького віку різних соматотипів.

Показник	Ax0		Ax1		Ax2		Ax3		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Групи									
Загалом	n=76	61	80,3	15	19,7	0	0	0	0
Ме-	n=27	22	81,5	5	18,5	0	0	0	0
Ек-	n=18	16	88,9	2	11,1	0	0	0	0
ЕкМе-	n=18	13	72,2	5	27,8	0	0	0	0
Пр	n=9	7	77,8	2	22,2	0	0	0	0
$r_{3-Ме}$			,8925		,8925		1,000		1,000
$r_{3-Ек}$			,3959		,3959		1,000		1,000
$r_{3-ЕкМе}$			,4520		,4520		1,000		1,000
$r_{3-Пр}$			,8596		,8596		1,000		1,000
$r_{Ме-Ек}$			,5056		,5056		1,000		1,000
$r_{Ме-ЕкМе}$			,4662		,4662		1,000		1,000
$r_{Ме-Пр}$			,8095		,8095		1,000		1,000
$r_{Ек-ЕкМе}$			,2142		,2142		1,000		1,000
$r_{Ек-Пр}$			,4510		,4510		1,000		1,000
$r_{ЕкМе-Пр}$			,7569		,7569		1,000		1,000

**Таблиця 4.** Розподіл вікової динаміки першої менструації між хворими дівчатами юнацького віку різних соматотипів.

Показник	Початок менархе					
	11-12 років		13-14 років		14 і більше років	
Групи	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загалом n=76	52	68,4	24	31,6	0	0
Me- n=27	17	63,0	10	37,0	0	0
Ек- n=18	11	61,1	7	38,9	0	0
ЕкМе- n=18	13	72,2	5	27,8	0	0
Пр n=9	7	77,8	2	22,2	0	0
$p_{3-Me}$		,6094		,6094		1,000
$p_{3-Ek}$		,5551		,5551		1,000
$p_{3-EkMe}$		,7544		,7544		1,000
$p_{3-Pr}$		,5644		,5644		1,000
$p_{Me-Ek}$		,8981		,8981		1,000
$p_{Me-EkMe}$		,5246		,5246		1,000
$p_{Me-Pr}$		,4202		,4202		1,000
$p_{Ek-EkMe}$		,4848		,4848		1,000
$p_{Ek-Pr}$		,3938		,3938		1,000
$p_{EkMe-Pr}$		,7489		,7489		1,000

**Таблиця 5.** Тривалість менструального циклу між хворими дівчатами юнацького віку різних соматотипів.

Показник	Тривалість менструального циклу					
	21-25 дб		26-31 доба		32 і більше дб	
Групи	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загалом n=76	8	10,5	56	73,7	12	15,8
Me- n=27	3	11,1	18	66,7	6	22,2
Ек- n=18	2	11,1	14	77,8	2	11,1
ЕкМе- n=18	2	11,1	14	77,8	2	11,1
Пр n=9	0	0	9	100	0	0
$p_{3-Me}$		,9310		,4887		,4537
$p_{3-Ek}$		,9409		,7206		,6158
$p_{3-EkMe}$		,9409		,7206		,6158
$p_{3-Pr}$		,3101		,0822		,2017
$p_{Me-Ek}$		1,000		,4252		,3452
$p_{Me-EkMe}$		1,000		,4252		,3452
$p_{Me-Pr}$		,3039		,0537		,1308
$p_{Ek-EkMe}$		1,000		1,000		1,000
$p_{Ek-Pr}$		,3089		,1382		,3089
$p_{EkMe-Pr}$		,3089		,1382		,3089

% хворих загалом, 11,1 % хворих мезоморфного, ектоморфного, ектомезоморфного типів ( $p > 0,05$ ). Тривалість менструального циклу 26-31 дб виявлено у 73,7 % дівчат пубертатного віку з первинною дисменореєю хворих загалом, 66,7 % мезоморфного типу, 77,8 % ектоморфного та ектомезоморфного типів і 100 % у групі хворих проміжного компоненту, проте, достовірної різниці не встановлено.

ОМЦ більше 32 днів наявний у 15,8 % хворих на первинну дисменорею дівчат загалом, 22,2 % дівчат мезоморфного типу, 11,1 % дівчат ектоморфного та ектомезоморфного компонентів ( $p > 0,05$ ) (табл. 5).

Характеризуючи регулярність ОМЦ у дівчат юнаць-

**Таблиця 6.** Регулярність МЦ у дівчат юнацького віку між хворими дівчатами юнацького віку різних соматотипів.

Показник	REG			
	Нерегулярний		Регулярний	
Групи	абс.	%	абс.	%
Загалом n=76	17	22,4	59	77,6
Me- n=27	6	22,2	21	77,8
Ек- n=18	4	22,2	14	77,8
ЕкМе- n=18	4	22,2	14	77,8
Пр n=9	0	0	9	100
$p_{3-Me}$		,9829		,9829
$p_{3-Ek}$		,9854		,9854
$p_{3-EkMe}$		,9854		,9854
$p_{3-Pr}$		,1161		,1161
$p_{Me-Ek}$		1,000		1,000
$p_{Me-EkMe}$		1,000		1,000
$p_{Me-Pr}$		,1308		,1308
$p_{Ek-EkMe}$		1,000		1,000
$p_{Ek-Pr}$		,1382		,1382
$p_{EkMe-Pr}$		,1382		,1382

кого віку, хворих на первинну дисменорею різних соматотипів, нами встановлено, що нерегулярний МЦ характерний для 22,4 % хворих загалом і 22,2 % хворих мезоморфного, ектоморфного, ектомезоморфного типів ( $p > 0,05$ ).

Регулярний ОМЦ характерний для 77,6 % хворих загалом, 77,8 % хворих мезоморфного, ектоморфного, ектомезоморфного типів та 100 % проміжного компоненту. Відсутні будь-які достовірні різниці при порівнянні даного показника між вищенаведеними групами (табл. 6).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Виявлено, що у дівчат, хворих на первинну дисменорею пубертатного віку, достовірно більші значення розвитку молочних залоз нульового, першого та другого ступеню в порівнянні зі здоровими дівчатами, проте у дівчат з первинною дисменореєю показник Ма3 менший, ніж у практично здорових дівчат.

2. Ступінь розвитку Ax0 та Ax1 у дівчат з первинною дисменореєю достовірно більший, а Ax2 та Ax3 достовірно менший у порівнянні з групою практично здорових дівчат пубертатного віку.

3. Встановлено достовірно більш ранній вік менархе у дівчат хворих на первинну дисменорею у порівнянні з практично здоровими дівчатами пубертатного віку без розподілу на соматотипи.

Отримані дані важливо враховувати при створенні алгоритмів діагностики ризику розвитку первинної дисменореї у дівчат пубертатного віку на етапі формування їх статевого розвитку з метою профілактики даної патології та розвитку в подальшому медичних, психологічних та соціальних ускладнень у репродуктивному віці.



## Список посилань

1. Галачиева, З. М. (2007). *Клиническое изучение патогенеза и оптимизация фармакотерапии первичной дисменореи*. (Дис. канд. мед. наук). Владикавказ.
2. Драчевська, М. М. (2008). *Прогнозування, диференційний підхід до діагностики та корекції дисменореї*. (Дис. канд. мед. наук). Вінницький національний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця.
3. Ипполитова, М. Ф. (2005). *Медико-социальная характеристика девушек-подростков с первичной дисменореей и организация их комплексного лечения в амбулаторных условиях*. (Дис. канд. мед. наук). Санкт-Петербург.
4. Красникова, М. Б. (2012). *Современные подходы к оценке соматического, репродуктивного и психического здоровья девочек-подростков. Система мер по улучшению*. (Дис. канд. мед. наук). Уфа.
5. Сергета, І. В., Григорчук, Л. І. & Погоріла, Л. Ю. (2000). Фізичний розвиток та фізична працездатність підлітків і молоді 15-20 років: сучасні тенденції та перспективи. *Вісник морфології*, 6 (2), 319-321.
6. Филиппова, Н. А. (2014). *Клинико-патогенетические особенности состояния здоровья подростков с синдромом вегетативной дисфункции*. (Дис. д. мед. наук). Хабаровск.
7. Чайка, Г. В. (2011). *Конституціональні закономірності становлення жіночої статеві системи у практично здорових осіб підліткового та юнацького віку*. (Дис. д. мед. наук). Вінницький національний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця.
8. Чайка, Г. В. (2008). Медична "норма" та обґрунтування необхідності розробки нормативних морфофункціональних показників репродуктивного здоров'я дівчат підлітків на різних етапах статевого дозрівання. *Проблеми, досягнення і перспективи розвитку медико-біологічних і практичного здравоохранения*, 144 (IV), 247-351.
9. Чайка, Г. В. (2010). Закономірності статевого розвитку практично здорових дівчат підліткового віку Подільського регіону. *Вісник наукових досліджень*, 3, 4-6.
10. Чижик, В. В. (2004). Особливості фізичного розвитку дівчат препубертатного та пубертатного віку із різним рівнем статевого дозрівання. *Актуальні проблеми фізичної культури і спорту*, 2, 111-115.
11. Шапаренко, П. П. (2000). *Антропометрія*. Вінниця: (б.в.).
12. Carter, J. E. L. (2002). *The Heath-Carter anthropometric somatotype. Instruction Manual*. Surrey, Canada: TeP and Rosscraft. Retrieved from <http://www.somatotype.org/Heath-CarterManual.pdf>.
13. Chaudhuri, A. & Singh, A. (2012). How do school girls deal with dysmenorrhoea? *J. Indian Med. Assoc.*, 110 (5), 287-291.
14. Rahbar, N., Asgharzadeh, N. & Ghorbani, R. (2012). Effect of omega-3 fatty acids on intensity of primary dysmenorrhea. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 117 (1), 45-47. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.11.019. Epub 2012 Jan 17.
15. Sultan, C., Gaspari, L. & Paris, F. (2012). Adolescent dysmenorrhea. *Endocr. Dev.* 22, 171-180. doi: 10.1159/000331775.
16. Drachevska, M. M. (2008). *Prohnozuvannia, dyferentsiinyi pidkhid do diahnostryky ta korektsii dysmenorei. [Forecasting, differential approach to diagnosis and correction of dysmenorrhea]*. (Dys. kand. med. nauk). Vinnytskyi natsionalnyi universytet im. M. I. Pyrohova, Vinnytsia - Vinnitsa National University named after. M.I. Pirogov, Vinnitsa.
17. Ipolitova, M. F. (2005). *Medyko-sotsialna kharakterystyka divchat-pidlitkiv z pervynnoi dysmenoreieiu i orhanizatsiia yikh kompleksnoho likuvannia v ambulatornykh umovakh. [Medical and social characteristics of teenage girls with primary dysmenorrhea and organization of their complex treatment in outpatient settings]*. (Dys. kand. med. nauk). St. Petersburg.
18. Krasnikova, M. B. (2012). *Sovremennye podhody k ocenke somaticheskogo, reproduktivnogo i psicheskogo zdorovya devochek-podrostkov. Sistema mer po uluchsheniyu. [Modern approaches to assessing the somatic, reproductive and mental health of teenage girls. System of improvement measures]*. (Dis. kand. med. nauk). Ufa.
19. Serheta, I. V., Hryhorchuk, L. I. & Pohorila, L. Yu. (2000). Fizychnyi rozvytok ta fizychna pratsezdatsnist pidlitkiv i molodi 15-20 rokiv: suchasni tendentsii ta perspektyvy. [Physical development and physical capacity of adolescents and youth of 15-20 years: current trends and perspectives]. *Visnyk morfologii - Bulletin of the Morphology*, 6 (2), 319-321.
20. Filippova, N. A. (2014). *Kliniko-patogeneticheskie osobennosti sostoyaniya zdorovya podrostkov s sindromom vegetativnoj disfunkcii. [Clinico-pathogenetic features of the state of health of adolescents with the syndrome of autonomic dysfunction]*. (Dis. d. med. nauk). Habarovsk - Khabarovsk.
21. Chaika, H. V. (2011). *Konstitutsionalni zakonomirnosti stanovlennia zhinochoi statevoi systemy u praktychno zdorovykh osib pidlitkovoho ta yunatskoho viku. [Constitutional laws of the formation of the female reproductive system in practically healthy persons of adolescence and adolescence]*. (Dys. d.med.n.). Vinnytskyi natsionalnyi universytet im. M. I. Pyrohova, Vinnytsia. - Vinnitsa National University named after. M.I. Pirogov, Vinnitsa.
22. Chaika, H. V. (2008). Medychna "norma" ta obgruntuvannia neobkhidnosti rozrobky normatyvnykh morfofunktsionalnykh pokaznykiv reproduktivnoho zdorovia divchat pidlitkiv na riznykh etapakh statevoho dozrivannia. [Medical "norm" and rationale for the development of normative morphofunctional indicators of reproductive health of adolescent girls at different stages of puberty]. *Problemy, dostizheniya i perspektivy razvitiya mediko-biologicheskikh nauk i prakticheskogo zdavoohraneniya - Problems, achievements and prospects for the development of biomedical sciences and practical public health*, 144 (IV), 247-351.
23. Chaika, H. V. (2010). Zakonomirnosti statevoho rozvytku praktychno zdorovykh divchat pidlitkovoho viku Podilskoho rehionu [Laws of sexual development of practically healthy girls of the teenage age of the Podillya region]. *Visnyk naukovykh doslidzhen - Bulletin of scientific research*, 3, 4-6.
24. Chyzhyk, V. V. (2004). Osoblyvosti fizychnoho rozvytku divchat prepubertatnoho ta pubertatnoho viku iz riznym rivnem statevoho dozrivannia. *Aktualni problemy fizychnoi kultury i sportu - Actual problems of physical culture and sports*, 2, 111-115.
25. Shaparenko, P. P. (2000). *Antropometriia. [Anthropometry]*. Vinnytsia: (b.v.) - Vinnitsa: (w.p.h.).
26. Carter, J. E. L. (2002). *The Heath-Carter anthropometric somatotype. Instruction Manual*. Surrey, Canada: TeP and

## References

1. Halaicheva, Z. M. (2007). *Klinichne vyvchennia patohenezu i optymizatsiia farmakoterapii pervynnoi dysmenorei. [Clinical study of pathogenesis and optimization of pharmacotherapy of primary dysmenorrhea]*. (Dys. kand. med. nauk). - Vladikavkaz - Vladikavkaz.

- Rosscraft. Retrieved from <http://www.somatotype.org/Heath-CarterManual.pdf>.
13. Chaudhuri, A. & Singh, A. (2012). How do school girls deal with dysmenorrhoea? *J. Indian Med. Assoc.*, 110 (5), 287-291.
14. Rahbar, N., Asgharzadeh, N. & Ghorbani, R. (2012). Effect of omega-3 fatty acids on intensity of primary dysmenorrhea. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 117 (1), 45-47. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.11.019. Epub 2012 Jan 17.
15. Sultan, C., Gaspari, L. & Paris, F. (2012). Adolescent dysmenorrhea. *Endocr. Dev.* 22, 171-180. doi: 10.1159/000331775.

**Маркевич Б.А, Чайка Г.В.**

#### **ОСОБЕННОСТИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ДЕВОЧЕК ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА РАЗЛИЧНЫХ СОМАТОТИПОВ, ИМЕЮЩИХ ПЕРВИЧНУЮ ДИСМЕННОРЕЮ**

**Аннотация.** Большинство проблем женской половой системы в фертильном возрасте является прямым следствием патологий, возникших в пубертатном возрасте, в период становления ее функций. Поэтому от формирования нормального физического и полового развития девочек юношеского возраста зависит становление репродуктивного потенциала, улучшение демографической ситуации и состояние здоровья будущих поколений. Цель исследования - выявление взаимосвязей между особенностями полового развития у практически здоровых и девушек с первичной дисменореей пубертатного возраста. Приведены результаты исследований 306 девушек пубертатного возраста различных соматотипов, определенных по методу Хит-Картера. Статистическая обработка полученных результатов проведена в лицензионном пакете "Statistica 6.1". В исследуемую группу вошли 76 девушек с первичной дисменореей, контрольная группа состоит из 230 практически здоровых девушек (данные взяты из базы данных НИЦ им. Н.И. Пирогова). Нами исследованы особенности развития половой системы девушек пубертатного возраста с первичной дисменореей различных соматотипов. Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что существует связь между возрастной динамикой полового развития: телархе, аксиллярхе, становления менструальной функции у девушек пубертатного возраста, страдающих первичной дисменореей по сравнению с практически здоровыми девушками. Результаты нашего исследования необходимо учитывать для диагностики первичной дисменореи у девушек пубертатного возраста для уменьшения клинических проявлений и дальнейшего развития осложнений в репродуктивном возрасте.

**Ключевые слова:** менархе, аксиллярхе, пубархе, девушки пубертатного возраста, первичная дисменорея.

**Markevich B.A, Chayka G.V.**

#### **PECULIARITIES OF A GIRL'S SEXUAL DEVELOPMENT IN PUBERTAL AGE WITH PRIMARY DYSMENORRHEA OF DIFFERENT SOMATOTYPES**

**Annotation.** Most of the problems of the female reproductive system in fertile age are a direct consequence of those pathologies that have arisen in puberty age, in the period of the establishment of its functions. Therefore, the formation of the normal physical and sexual development of adolescent girls depends on the formation of reproductive capacity, the improvement of the demographic situation and the health of future generations. The aim of the study - detection of the relationship between the features of sexual development in healthy and girls with primary dysmenorrhea of puberty age. The results of researches of 306 girls of puberty age of different somatotypes are analyzed, defined by the Hit-Carter method. Statistical processing of the results obtained was carried out in a licensed package "Statistica 6.1". The study group included 76 girls with primary dysmenorrhea, and the control group consisted of 230 healthy girls (data were taken from the database of the SRC National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya). We investigated the peculiarities of the development of the reproductive system of girls of pubertal age with primary dysmenorrhea of different somatotypes. The results of our research show that there is a connection between the age-depending dynamics of sexual development: the thelarche, axillary hair growth, the formation of menstrual function in girls of pubertal age who suffer from primary dysmenorrhea in comparison with healthy girls. The results of our study should be taken for the diagnosing of primary dysmenorrhea of girls of pubertal age in order to reduce clinical manifestations and further development of complications in reproductive age.

**Keywords:** menarche, axillary hair growth, pubarche, girls of puberty age, primary dysmenorrhea.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-03

УДК: 612.12-001.45:340.624

## ВИЯВЛЕННЯ ЧАСТОЧОК МЕТАЛІВ З ОБОЛОНКИ КУЛІ ДЛЯ ЧАСТКОВОЇ ВИДОВОЇ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ВОГНЕПАЛЬНОЇ ЗБРОЇ З ВИКОРИСТАННЯМ РЕНТГЕНФЛУОРЕСЦЕНТНОГО СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛІЗУ

Михайленко О.В.<sup>1</sup>, Чихман Я.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Київське міське клінічне бюро судово-медичної експертизи (вул. Докучаєвська, 4 м. Київ, Україна, 03141),

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112)

Відповідальний за листування:  
e-mail: k-sme@nmapo.edu.ua

Статтю отримано 28 грудня 2017 р.; прийнято до друку 20 лютого 2018 р.

**Анотація.** Одним із актуальних в експертизі вогнепальних ушкоджень є визначення продуктів згоряння заряду чи факторів, що супроводжують постріл. При цьому, важливим залишається питання щодо використання злочинцем нарізної чи ненарізної короткоствольної зброї. Тому, шляхом виявлення часточок металів з оболонки кулі, що утворюються при проходженні через канал ствола нарізної зброї, їх візуального, стереомікроскопічного дослідження і з використанням інфрачервоних променів та рентгенфлуоресцентного спектрального аналізу, можливим стало проведення часткової видової ідентифікації вказаної зброї. У роботі був використаний архівний матеріал відділення слово-медичної криміналістики Київського міського клінічного бюро судово-медичної експертизи. Отримані результати були оброблені стандартними методами варіаційної статистики. В результаті дослідження у товщі нижнього краю вхідної вогнепальної рани були виявлені смужки металевої щільності жовтого кольору з підвищеним вмістом міді (Cu), цинку (Zn) та свинцю (Pb), що свідчить про особливості складу оболонки кулі, зовні покритою томпаком (сплав міді і цинку). Основним металом куль калібру 4 мм, наданих на експертизу, був свинець. При дослідженні поверхні кулі №1, що звернена до каналу зброї, виявлено чотири ділянки обтирання матеріалу оболонки, що утворились від дії полів нарізів каналу вогнепальної зброї і є нарізами на поверхні оболонки кулі, дно яких має паралельні валки та борозенки, що чергуються одні з одними. Таким чином, виявлення смужок металевої щільності жовтого кольору, що утворились у результаті проходження кулі через канал нарізної зброї, дало підстави ідентифікувати використану зброю саме як нарізну. Підвищений рівень вмісту міді (Cu), цинку (Zn) та свинцю (Pb) свідчить про те, що зовні оболонка кулі була покритою томпаком (сплавом міді і цинку). Отже, куля була оболонковою.

**Ключові слова:** судово-медична експертиза, вогнепальна нарізна зброя, продукти пострілу, рентгенфлуоресцентний спектральний аналіз.

### Вступ

Одним із актуальних в експертизі вогнепальних ушкоджень є визначення продуктів згоряння заряду чи факторів, що супроводжують постріл [11]. З радянських часів відомий цілий комплекс лабораторних методів і методик, що дозволяли проводити визначення (ідентифікацію) факторів, що супроводжують постріл із вогнепальної зброї: емісійний спектрографічний метод, полум'яна емісійна фотометрія, інфрачервона спектрометрія, іскрова мас-спектрометрія, атомно-абсорбційний аналіз, нейтронно-активаційний аналіз і ін. [2-4, 7-10], які широко використовуються на практиці у багатьох бюро судово-медичної експертизи і сьогодні.

Одним із високоефективних методів елементного складу нашарувань металів і інших факторів, що супроводжують постріл, є рентгенівський флуоресцентний спектральний аналіз (РФСА). Його використання дозволяє проводити діагностику вогнепального ушкодження (пошкодження), ідентифікувати мікрочасточки із ранових каналів, визначати вид снаряда і мікроелементний склад продуктів пострілу [5]. За останні роки технологічні можливості РФСА суттєво зросли [6], хоча наукових досліджень, присвячених комплексним і поглибленим дослідженням факторів, що супроводжу-

ють постріл, у тому числі й у випадках часткової видової ідентифікації нарізної короткоствольної зброї ще не достатньо.

Метою дослідження було проведення часткової видової ідентифікації нарізної короткоствольної зброї шляхом дослідження особливостей факторів, що супроводжують постріл, на об'єктах біологічного (шкіра голови потерпілого) і небіологічного (поверхня куль до вогнепальної зброї) походження з використанням інфрачервоних променів та рентгенфлуоресцентного спектрального елементного аналізу.

### Матеріали та методи

У роботі був використаний архівний матеріал відділення слово-медичної криміналістики Київського міського клінічного бюро судово-медичної експертизи. Дослідження об'єктів біологічного і небіологічного походження проводилось візуально та стереомікроскопічно (за допомогою стереомікроскопу МБС-10 при збільшенні від 4,8 до 56 крат). З метою виявлення наявності нашарувань кіптяви пострілу на клаптях шкіри з вогнепальними пораненнями правої скроневі ділянки проводилось дослідження в інфрачервоній ділянці спектру світла за допомогою телекамери "CCD B/W

Camera Model: MTC - 5C23B", матриця якої чутлива до інфрачервоних променів. Дослідження елементного складу продуктів пострілу в об'єктах біологічного і небіологічного походження проводилось з використанням рентгенфлуоресцентного спектрального елементного аналізу на спектрометрі "M4 TORNADO" компанії Bruker (Німеччина) з використанням пакету стандартних аналітичних методик. У роботі були застосовані стандартні методи варіаційної статистики.

### Результати. Обговорення

При дослідженні трупа на місці його виявлення мали місце два вогнепальних поранення в голову. Також, під час огляду місця події було виявлено та вилучено подушку з речовиною бурого кольору та з явним по-

шкодженням (наскрізна дірка), а також дві кулі до короткоствольної вогнепальної зброї.

При дослідженні клаптя шкіри з правої скроневої ділянки потерпілого було виявлено дві вхідні вогнепальні рани (№1 і №2) з циркулярним осадненням та з дефектом "мінус-тканина" (рис. 1). Рана №1 локалізувалась в нижній половині клаптя шкіри праворуч. Рановий канал від рани №1 закінчувався вихідною раною на задній поверхні шиї по центру, ушкоджуючи за своїм ходом правий соскоподібний відросток, м'які тканини шиї. Навколо країв дефекту шкіри, у секторі між позначками 4 та 9 умовного циферблату годинника розташовувалася рівномірно виражене буровато-коричневого кольору осаднення шкіри у вигляді "напівпасочка", шириною до 0,9 см по нижньому краю

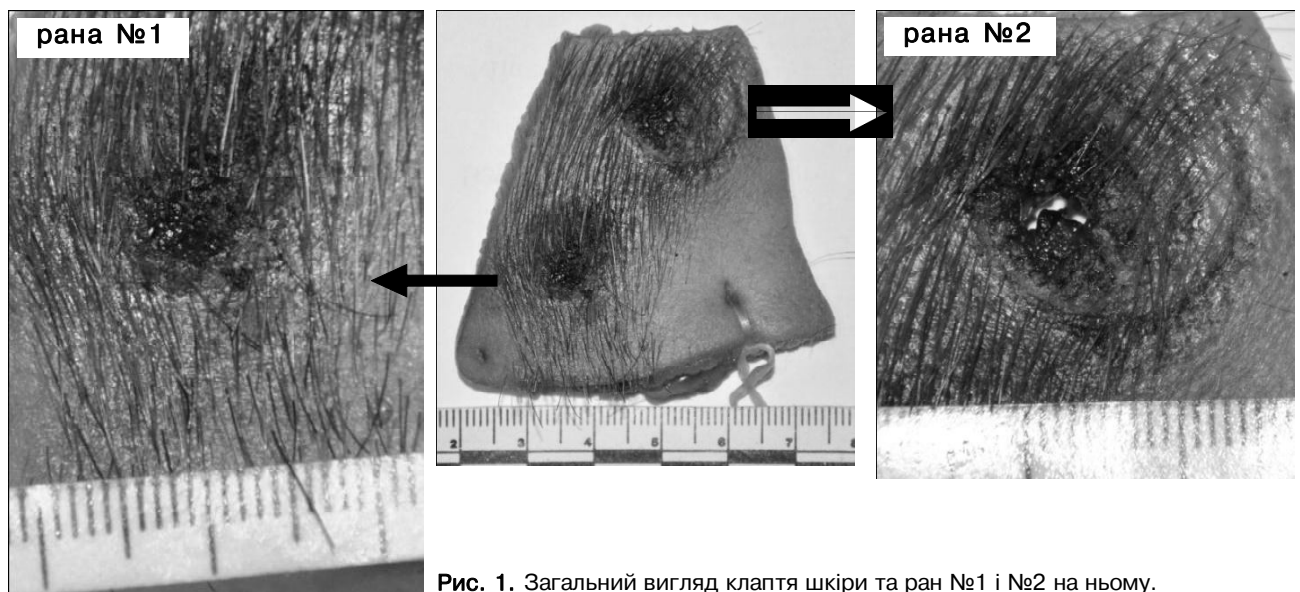


Рис. 1. Загальний вигляд клаптя шкіри та ран №1 і №2 на ньому.

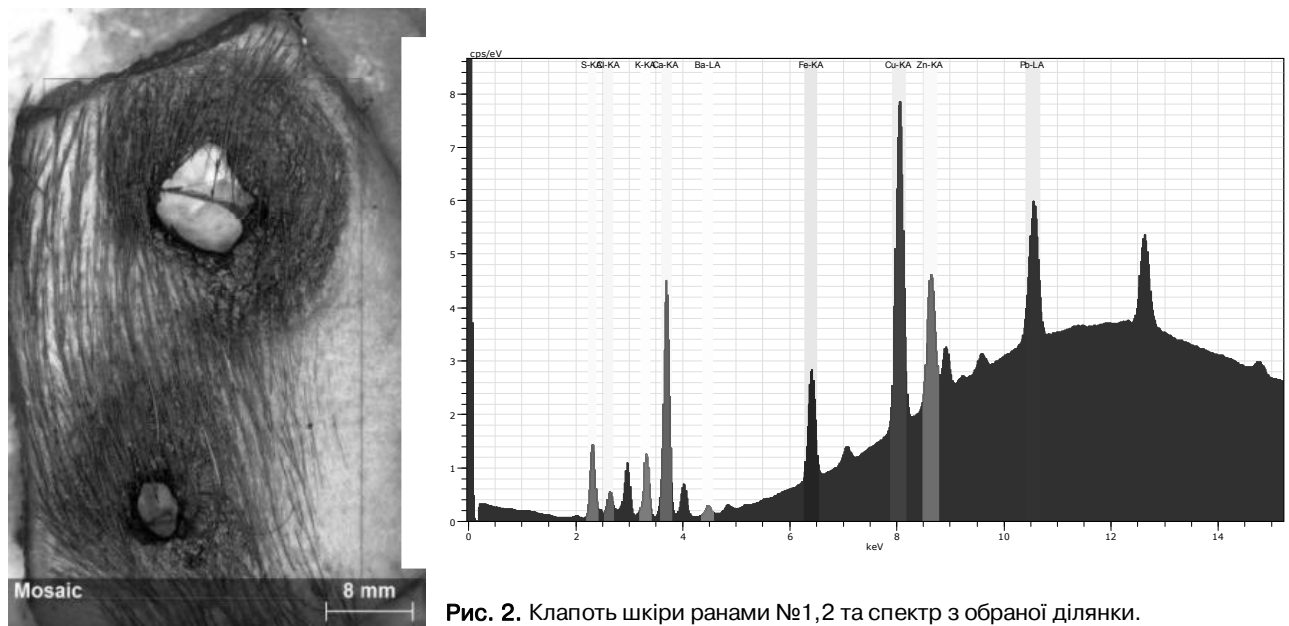
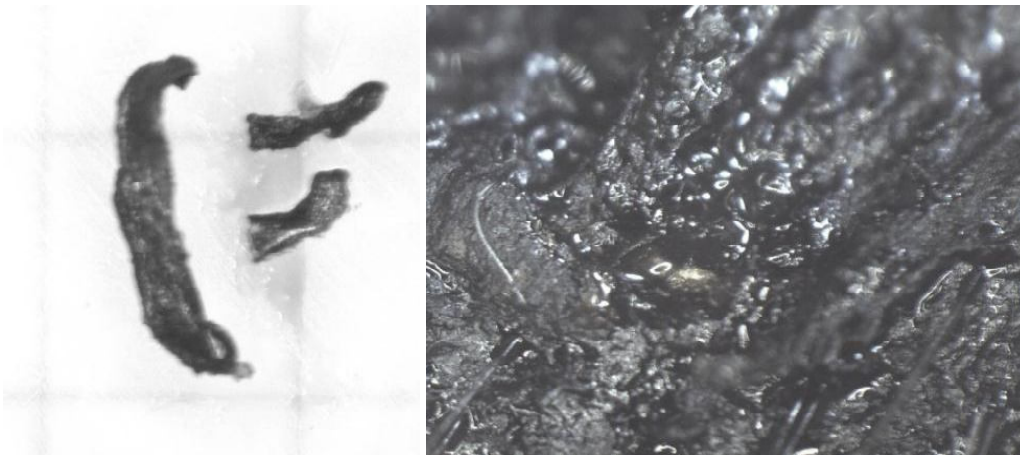


Рис. 2. Клапоть шкіри ранами №1,2 та спектр з обраної ділянки.



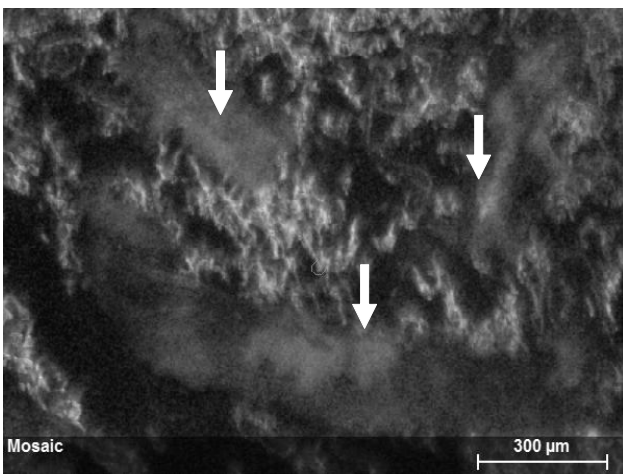
**Рис. 3.** Тонкі смужки металевої щільності (а) та жовтого кольору (б), що були виявлені у товщі нижнього краю рани №2.

та з закругленням, що мало рівні чіткі краї та діаметр біля 0,9 см. Дно вказаного осаднення розташоване нижче рівня неушкодженої шкіри.

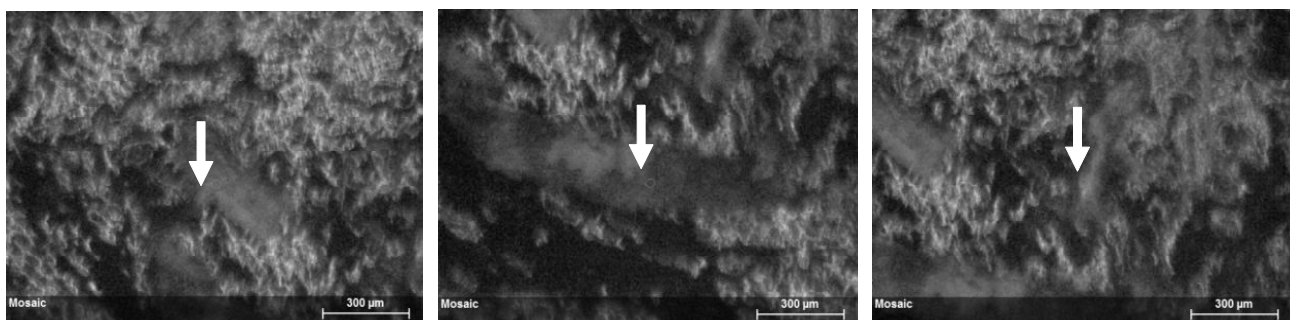
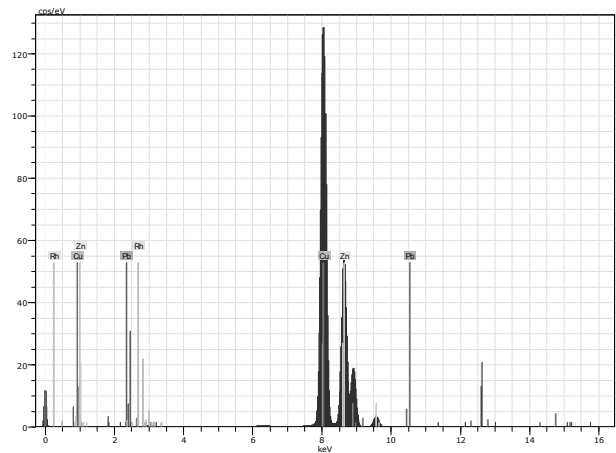
Рана №2 розташовувалась у верхній половині клапті шкіри ліворуч, рановий канал від якої закінчувався вихідною раною в потиличній ділянці зліва, ушкоджуючи за своїм ходом праву скроневу кістку, головний

1 та 7 умовного циферблату годинника.

З метою виявлення наявності нашарувань кіптяви пострілу на клапті шкіри з правої скроневої ділянки з локалізацією в ділянці ран №1 та №2, їх форми та контурів, клапті шкіри були досліджені в інфрачервоній ділянці спектру світла за допомогою телекамери "CCD V/W Camera Model: MTC - 5C23B", матриця якої чутли-



**Рис. 4.** Зовнішній вигляд включень металу жовтого кольору, які були вилучені з краю рани №2 та спектр з довільно обраних крапок їх поверхні (вказано стрілками).



**Рис. 5.** Зовнішній вигляд смужок металу жовтого кольору, які були вилучені з краю рани №2 та довільно обрані крапки їх поверхні, з яких визначався спектр (вказано стрілками).

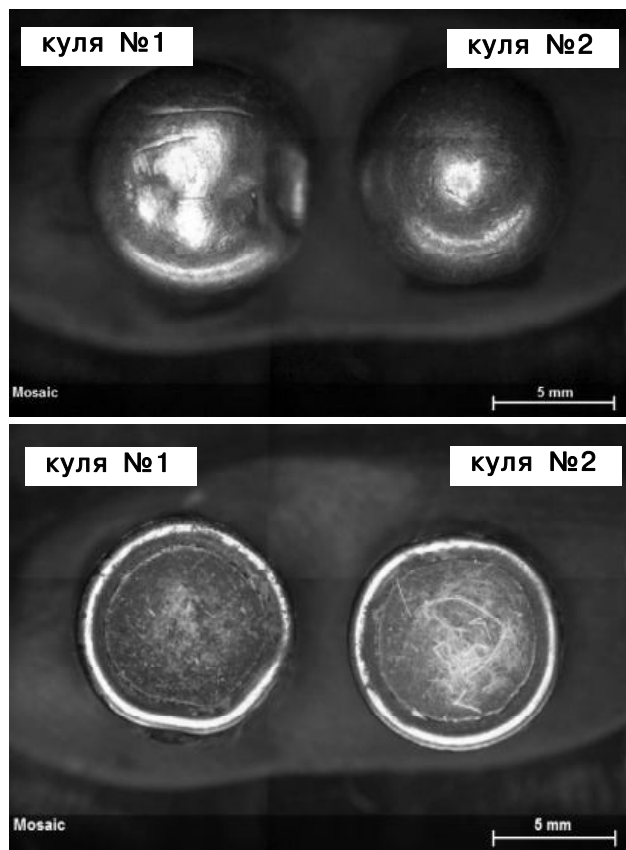
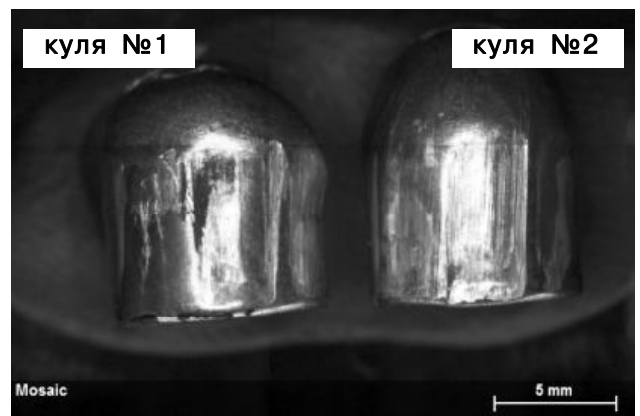


Рис. 6. Зовнішній вигляд наданих на експертизу куль, які були вилучені при огляді місця події.

ва до інфрачервоних променів. При цьому, навколо ран було виявлене нерівномірно виражене поглинання інфрачервоних променів світла округлої форми розміром 2,0х2,5 см. Більш інтенсивне поглинання інфрачервоних променів відмічалось по краям рани, яка розташована у верхній частині клаптя шкіри, а також у вигляді пасочки шириною 0,1-0,3 см навколо країв ран.

Для встановлення наявності металів (елементного



складу нашарувань) на поверхні клаптів шкіри був застосований мікрорентгенівський флуоресцентний спектральний аналіз. Вказане дослідження проводилось за стандартними аналітичними методиками. В результаті з площини сканування в ділянці ран отримано спектри наступних елементів: P, S, Cl, K, Ca, Ba, Fe, Cu, Zn, та Pb (рис. 2), що свідчить про їх вогнепальне походження.

З використанням мікрорентгенівського флуоресцентного спектрометра "M4 TORNADO" у товщі нижнього краю рани №2 були виявлені тонкі смужки металевої щільності та жовтого кольору (рис. 3).

Для виявлення елементного складу смужки вилучались і поміщались на клапоть вуглецевого скотчу на предметному столі камери спектрометра. Дослідження часточок проводилося при збільшенні в 10 та 100 крат, причому зразок переводився у фокальну площину за допомогою автофокуса. На відеозображенні виявлених часточок була обрана точка, з якої отримували спектри елементів Cu, Zn та Pb (рис. 4, 5).

Таким чином, в результаті дослідження із застосуванням мікрорентгенфлуоресцентного спектрального аналізу у складі смужок металевої щільності жовтого кольору, що локалізувались у товщі нижнього краю

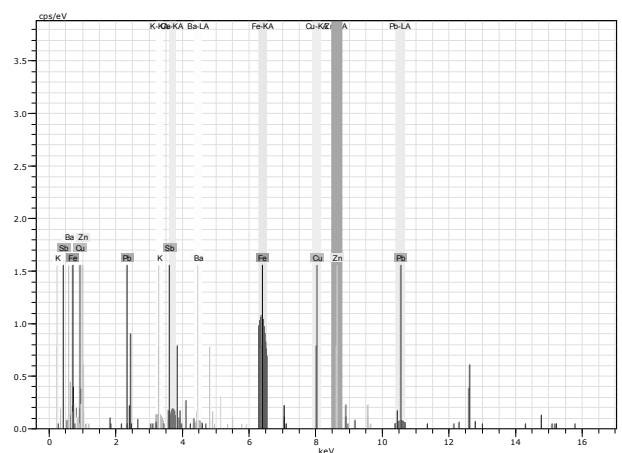
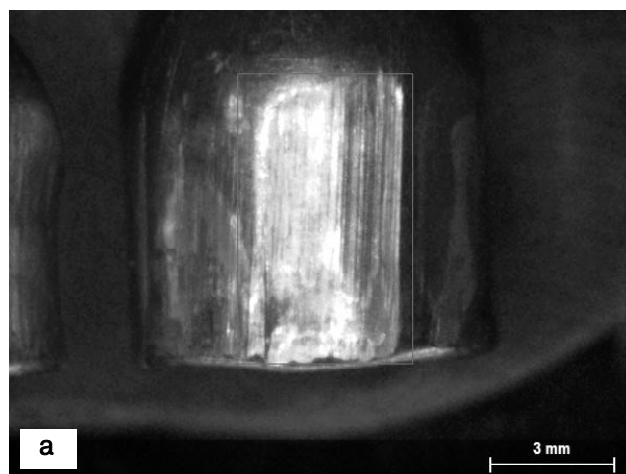
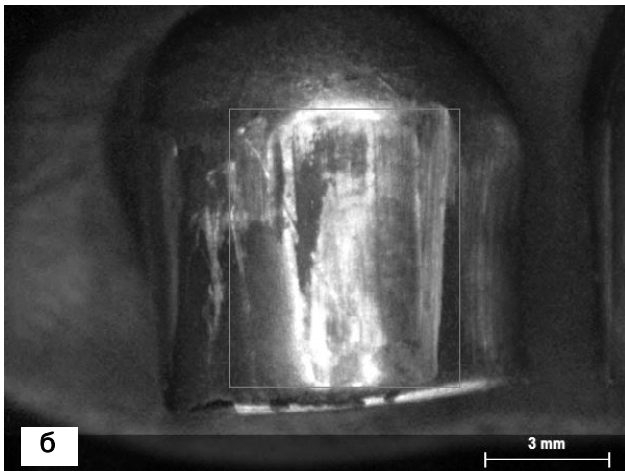


Рис. 7. Зовнішній вигляд ділянок обтирання матеріалу оболонки куль №1 (а) та №2 (б) (нарізи), що утворились від дії полів нарізів каналу вогнепальної зброї, а також спектри виявлених елементів.





Продовження рис. 7.

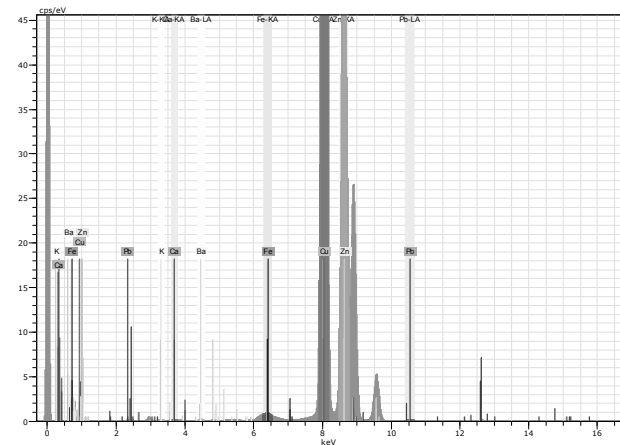
рани №2, було виявлено підвищений рівень вмісту міді (Cu), цинку (Zn) та свинцю (Pb). Основним металом куль, наданих на експертизу калібру 4 мм був свинець.

При дослідженні виявлених куль, на поверхні кулі №1, що звернена до каналу зброї, виявлено чотири ділянки обтирання матеріалу оболонки, що утворились від дії полів нарізів каналу вогнепальної зброї і є нарізами на поверхні оболонки кулі, дно яких має паралельні валки та борозенки, що чергуються одні з одними (рис. 6, 7).

Таким чином, смужки металевої щільності жовтого кольору, що локалізувались у товщі нижнього краю рани №2, є часточками металу, що утворились в результаті проходження через канал нарізної зброї, які умовно можна назвати "стружками". Це й дало нам підстави ідентифікувати використану зброю як нарізну.

Виявлений підвищений рівень вмісту міді (Cu), цинку (Zn) та свинцю (Pb) свідчить про склад оболонки кулі зовні покритою томпаком (сплав міді і цинку). Отже, куля була оболонковою. Основним металом куль, наданих на експертизу калібру 4 мм був свинець.

Отже, шляхом виявлення часточок металів з оболонки кулі, що утворюються при проходженні через



канал ствола нарізної зброї, з використанням інфрачервоних променів та рентгенфлуоресцентного спектрального аналізу, можливим було проведення часткової видової ідентифікації вогнепальної зброї, а саме - як нарізної.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Смужки металевої щільності жовтого кольору, що локалізувались у товщі нижнього краю рани №2, були часточками металу, що утворились в результаті проходження через канал нарізної зброї, які умовно можна назвати "стружками". Виявлення останніх дало підстави ідентифікувати використану зброю як нарізну.

2. Підвищений рівень вмісту міді (Cu), цинку (Zn) та свинцю (Pb) свідчить про склад оболонки кулі зовні покритою томпаком (сплав міді і цинку). Отже, куля була оболонковою. Основним металом куль, наданих на експертизу калібру 4 мм був свинець.

Перспективи подальших розробок полягають у встановленні за допомогою рентгенфлуоресцентного спектрального аналізу спектрів неорганічних хімічних елементів розкладання ініціюючого вибухового складу різних видів капсулів до пістолетних патронів.

### Список посилань

1. Катонин, В. А. (Ред. В. И. Пашкова & В. В. Томилин) (1975). *Исследование огнестрельных повреждений. Лабораторные и специальные методы исследования в судебной медицине: Практическое руководство*. Москва: Медицина.
2. Колкутин, В. В., Мусин, Э. Х. & Катаева, Н. П. (2005). Применение рентгеноспектрального анализа в экспертной практике. Перспективы развития и совершенствования судебной-медицинской практики, Материалы VI Всероссийского съезда судебных медиков, посвященного 30-летию Всероссийского общества судебных медиков. Москва-Тюмень: Академия.
3. Колосова, В. М., Митричев, В. С. & Одинокина, Т. Ф. (1974). *Спектральный эмиссионный анализ при исследовании вещественных доказательств*. (с. 34-79). Москва: Медицина.
4. Макаренко, Т. Ф., & Назаров, Г. Н. (1991). Сравнительная оценка некоторых методов исследования металлизации объектов судебно-медицинской экспертизы в случаях огнестрельной травмы. Методология и методика судебно-медицинской экспертизы огнестрельных повреждений, Материалы научной конференции. Ленинград: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова.
5. Мишалов, В. Д., & Михайленко, А. В. (2016). Новые возможности лабораторной диагностики продуктов выстрела путем проведения микрорентгенофлуоресцентного спектрального элементного анализа. *Морфология*, 10(3), 373-376.
6. Мишалов, В. Д., Михайленко, А. В. & Хохалева, Т. В. (2017). Рентгенфлуоресцентный спектральный элементный анализ, как инструмент идентификации на современном уровне исследования вогнепальной травмы. *Судово-медична*

- експертиза, 1, 75-82.
7. Назаров, Ю. В., & Лебедева, Т. В. (2006). Эмиссионный спектральный анализ при экспертизе огнестрельных повреждений, причиняемых эластичными поражающими элементами. *Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики*, 11, 251-254.
  8. Пашкова, В. И., & Томилин, В. В. (1975). *Лабораторные и специальные методы исследования в судебной медицине*. Москва: Медицина.
  9. Попов, В. Л., Исаков, В. Д. & Кривошейко, А. Г. (1990). О предельных расстояниях свободного полета частиц пороха и металлов при выстрелах из ручного огнестрельного оружия. *Судебно-медицинская экспертиза*, 1, 13-17.
  10. Татаренко, В. А. (1999). *Огнестрельные повреждения. Эмиссионный спектральный анализ в судебно-медицинской практике: Практическое руководство*. Харьков: Харьковский государственный медицинский университет.
  11. Филипчук, О. В., & Коваленко, Ю. Н. (1983). К методике определения следов металлов методом цветных отпечатков. *Судебно-медицинская экспертиза*, 3, 47.
  12. konferencii. [Comparative evaluation of some methods of investigation of metallization of forensic objects in cases of gunshot trauma. Methodology and methods of forensic examination of gunshot injuries, Materials of the scientific conference]. Leningrad: Voenno-medicinskaya akademiya im. S.M. Kirova - Leningrad: Military Medical Academy. CM. Kirov.
  13. Mishalov, V. D., & Mihajlenko, A. V. (2016). Novye vozmozhnosti laboratornoj diagnostiki produktov vystrela putem provedeniya mikrorentgenofluorescentnogo spektralnogo elementnogo analiza. [New possibilities of laboratory diagnostics of shot products by carrying out micro-radiolofluorescence spectral elemental analysis]. *Morfologiya - Morphology*, 10 (3), 373-376.
  14. Mishalov, V. D., Mykhailenko, A. V. & Khokholieva, T. V. (2017). Renthenfluorescentnyi spektralnyi elementnyi analiz, yak instrument identyfikatsii na suchasnomu rivni doslidzhennia vohnepalnoi travmy. [X-ray fluorescence spectral element analysis, as an identification tool at the current level of fire injury research]. *Sudovo-medychna ekspertyza - Forensic medical examination*, 1, 75-82.
  15. Nazarov, Yu. V., & Lebedeva, T. V. (2006). Emissionnyj spektralnyj analiz pri ekspertize ognestrelnyh povrezhdenij, prichinyaemyh elastichnymi porazhayushimi elementami. [Emission spectral analysis in the examination of gunshot injuries caused by elastic injuring elements]. *Aktualnye voprosy sudebnoj medicyny i ekspertnoj praktiki - Actual issues of forensic medicine and expert practice*, 11, 251-254.
  16. Pashkova, V. I., & Tomilin, V. V. (1975). *Laboratornye i specialnye metody issledovaniya v sudebnoj medicine. [Laboratory and special methods of research in forensic medicine]*. Moskva: Medicina - Moscow: Medicine.
  17. Popov, V. L., Isakov, V. D. & Krivozejko, A. G. (1990). O predelnyh rasstoyaniyah svobodnogo poleta chastic poroha i metallov pri vystrelah iz ruchnogo ognestrelnogo oruzhiya. [On the limiting distances of the free flight of particles of gunpowder and metals during shots from a handgun]. *Sudebno-medicinskaya ekspertiza - Forensic medical examination*, 1, 13-17.
  18. Tatarenko, V. A. (1999). *Ognestrelnye povrezhdeniya. Emissionnyj spektralnyj analiz v sudebno-medicinskoj praktike: Prakticheskoe rukovodstvo. [Gunshot injuries. Emission spectral analysis in forensic medicine: Practical guidance]*. Harkov: Harkovskij gosudarstvennyj medicinskij universitet - Kharkov: Kharkov State Medical University.
  19. Filipchuk, O. V., & Kovalenko, Yu. N. (1983). K metodike opredeleniya sledov metallov metodom cvetnyh otpechatkov. [To the technique of determining trace metal by the method of color prints]. *Sudebno-medicinskaya ekspertiza - Forensic medical examination*, 3, 47.

## References

1. Katonin, V. A. (Red. V. I. Pashkova & V. V. Tomilin) (1975). *Issledovanie ognestrelnyh povrezhdenij. Laboratornye i specialnye metody issledovaniya v sudebnoj medicine: Prakticheskoe rukovodstvo. [Investigation of gunshot injuries. Laboratory and special methods of research in forensic medicine: A practical guide]*. Moskva: Medicina - Moscow: Medicine.
2. Kolkutin, V. V., Musin, E. H. & Kataeva, N. P. (2005). *Primenenie rentgenospektralnogo analiza v ekspertnoj praktike. Perspektivy razvitiya i sovershenstvovaniya sudebno-medicinskoj praktiki, Materialy VI Vserossijskogo sezda sudebnyh medikov, posvyashennogo 30-letiyu Vserossijskogo obshchestva sudebnyh medikov. [Application of X-ray spectral analysis in expert practice. Prospects for the development and improvement of forensic medicine, Materials of the VI All-Russian Congress of Forensic Medicine, dedicated to the 30th anniversary of the All-Russian Society of Forensic Medicine]*. Moskva-Tyumen: Akademiya - Moscow-Tyumen: Academy.
3. Kolosova, V. M., Mitrichev, V. S. & Odinkina, T. F. (1974). *Spektralnyj emissionnyj analiz pri issledovanii veshestvennyh dokazatelstv. [Spectral emission analysis in the study of physical evidence ]*. (s. 34-79). Moskva: Medicina - Moscow: Medicine.
4. Makarenko, T. F., & Nazarov, G. N. (1991). *Sravnitel'naya ocenka nekotoryh metodov issledovaniya metallizacii obektov sudebno-medicinskoj ekspertizy v sluchayah ognestrelnoj travmy. Metodologiya i metodika sudebno-medicinskoj ekspertizy ognestrelnyh povrezhdenij, Materialy nauchnoj*

Михайленко О. В., Чихман Я. В.

## ВЬЯВЛЕНИЕ ЧАСТИЦ МЕТАЛЛОВ ОБОЛОЧКИ ПУЛИ ДЛЯ ЧАСТИЧНОЙ ВИДОВОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ ОРУЖИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕНТГЕНФЛУОРЕСЦЕНТНОГО СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА

**Аннотация.** Одним из актуальных в экспертизе огнестрельных повреждений является определение продуктов сгорания заряда или факторов, сопровождающих выстрел. При этом, важным остается вопрос об использовании преступником нарезного или ненарезного короткоствольного оружия. Поэтому, путем выявления частиц металлов из оболочки пули, образующихся при прохождении через канал ствола нарезного оружия, их визуального, стереомикроскопического исследования и с использованием инфракрасных лучей и рентгенфлуоресцентного спектрального анализа, возможным стало проведение частичной видовой идентификации указанного оружия. В работе был использован архивный материал отделения судебно-медицинской криминалистики Киевского городского клинического бюро судебно-медицинской экспертизы. Полученные результаты были обработаны стандартными методами вариационной статистики. В результате исследования в толще нижнего края входной огнестрельной раны были обнаружены полоски металлической плотности желтого цвета с повышенным содержанием меди (Cu), цинка (Zn) и свинца (Pb), что свидетельствует об особенностях состава оболочки пули, внешне покрытой томпаком (сплавом меди и цинка). Основным металлом пуль калибра 4 мм, предоставленных на



экспертизу, был свинец. При исследовании поверхности пули №1, обращенной к каналу оружия, выявлено четыре участка обтирания материала оболочки, которые образовались от действия полей нарезов канала огнестрельного оружия и являются нарезами на поверхности оболочки пули, дно которых имеет параллельные валики и бороздки, чередующиеся друг с другом. Таким образом, выявление полосок металлической плотности желтого цвета, которые образовались в результате прохождения пули через канал нарезного оружия, дало основания идентифицировать использованное оружие именно как нарезное. Повышенный уровень содержания меди (Cu), цинка (Zn) и свинца (Pb) свидетельствует о том, что внешне оболочка пули была покрытой томпаком (сплавом меди и цинка). Итак, пуля была оболочечной.

**Ключевые слова:** судебно-медицинская экспертиза, огнестрельное нарезное оружие, продукты выстрела, рентгеновский флуоресцентный спектральный анализ.

*Mikhailenko A.V., Chikhman Ya.V.*

#### **DETECTION OF PARTICLES OF METALS IN THE SHELL CASING FOR A PARTIAL SPECIES IDENTIFICATION OF WEAPONS WITH THE USE OF X-RAY FUNCTION-SPECTRAL ANALYSIS**

**Annotation.** *One of the current in the examination of gunshot injuries is to determine the combustion charge or factors that accompany the shot. At the same time, the question remains about the use of a scapegoat or non-narrative short-barrel weapon. Therefore, by detecting particles of metal balls membrane formed passing through the bore rifle, their visual, stereomikroskopichnoho research and using infrared rays and renthenfluorestsentnoho spectral analysis was possible species of partial identification of said weapons. The archival material of the department of the word-medical criminology of the Kiev city clinic bureau of a forensic medicine was used in the work. The obtained results were processed by standard methods of variation statistics. The study in the thickness of the lower edge of the input gunshot wounds were found strips of metal density yellow color with a high content of copper (Cu), zinc (Zn) and lead (Pb), which indicates the characteristics of the membrane balls outside covered with red brass (an alloy of copper and zinc). The main metal of bullets of 4 mm caliber, provided for examination, was lead. In the study of the surface of the globe №1, facing the canal weapons found four areas of wiping material shell formed from the action fields rifling firearms is the rifling on the surface membrane of the globe, the bottom of which is parallel to the rolls and grooves alternating with one another . Thus, the detection of metallic strips of yellow density, resulting from passing through the channel rifle, gave reason to identify it as the weapon used in isolation. Elevated levels of copper (Cu), zinc (Zn) and lead (Pb) indicates that the outside shell of the balls were coated red brass (an alloy of copper and zinc). So the ball was shell.*

**Keywords:** *forensic medicine, fire rifle weapon, products of shot, X-ray fluorescence spectral analysis.*

---

## КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-09

УДК: 615.322:616.2-08-053

### ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНИХ ФІТОПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Дудник В.М., Морозова І.В., Шаламай М.О., Вижга Ю.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),

Відповідальний за листування:  
e-mail: pediatric2@vnmnu.edu.ua

Статтю отримано 15 грудня 2017 р.; прийнято до друку 23 січня 2018 р.

**Анотація.** У статті розглянута проблема інтегрального ведення дітей різних вікових періодів з симптомом кашлю при гострих респіраторних вірусних інфекціях. Відображені сучасні підходи використання препаратів рослинного походження при симптомі кашлю в практиці лікаря-педіатра. На базі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні було проведено вивчення доцільності призначення та ефективності рослинного сиропу Гамма при гострих захворюваннях дихальних шляхів у 50 дітей, віком від 2 до 15 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в інфекційно-діагностичному боксованому відділенні з симптомом кашлю. Проведено аналіз результатів використання багатокомпонентного рослинного сиропу Гамма у пацієнтів з кашлем при вірусних інфекціях респіраторного тракту з оцінкою його динаміки. Аналізувалися тривалість періоду та якісні зміни кашлю, а саме: частота, кількість та якість мокротиння, зміна якості життя та вплив на сон дитини. Ефективність сиропу Гамма оцінювалась шляхом порівняння основної групи пацієнтів та контрольної. У 92% пацієнтів основної групи на 7 день хвороби кашель повністю зник, у порівнянні з контрольною групою - 52%. Це свідчить про позитивний вплив препарату на клінічні прояви хвороби, продукцію мокротиння, його в'язкість та загальне покращення дренажної функції бронхо-легеневої системи. Використання рослинного сиропу Гамма засвідчило достатню клінічну ефективність у якості муколітичного, бронхолітичного, відхаркуючого та протизапального засобу у дітей з симптомом кашлю у комплексному лікуванні захворювань респіраторної системи.

**Ключові слова:** гострі респіраторні вірусні захворювання, сироп Гамма, діти.

#### Вступ

Гострі респіраторні вірусні захворювання залишаються найбільш розповсюдженими інфекціями в структурі хвороб органів дихання, що відображається на загальному рівні захворюваності, а також мають вплив на показники летальності. За даними ВООЗ, щорічно 90% населення найменш один раз на рік хворіють на респіраторну інфекцію вірусної етіології. В Україні, протягом епідемічного сезону, хворіють на гостру вірусну інфекцію біля 68% дітей. Велика група вірусних інфекцій характеризується значною поширеністю, поліорганністю уражень органів - мішеней та частою мінливістю застосованих лікувальних заходів та стратегій. У дітей молодшого віку ймовірність розвитку ускладнень, які можуть виникнути при вірусних інфекціях до 65%, тому потребує від батьків своєчасного звернення до лікаря-педіатра та при необхідності стаціонарного лікування.

Одним з симптомів вірусної та бактеріальної інфекції дихальних шляхів є кашель. Велика кількість різних патологічних станів і захворювань супроводжується кашлем, який може бути гострим, підгострим і хронічним. У ряді випадків кашель має алергічний ґенез та крім загальних факторів, які його викликають, не можливо виключити ірритативні, а саме механічні, термічні, хімічні. Як правило, лікар має справу з комбінацією різних чинників, які зумовлюють появу кашлю. Вірусне ураження дихальних шляхів не виключає виникнення бактеріальних ускладнень, що обумовлюють ступінь важкості перебігу основного захворювання.

Вірогідність розвитку бактеріальних ускладнень з боку дихальних шляхів більша у дітей раннього віку. Анатомо-фізіологічні особливості респіраторного тракту дітей, транзиторні вікові особливості імунної відповіді на будь-який чинник становлять основні причини частих захворювань органів дихання та імовірний розвиток ускладнень.

Симптом кашлю має складний механізм розвитку, в першу чергу, обумовлений порушенням мукоциліарного транспорту. Незалежно від ґенезу уражень дихальних шляхів, клінічним проявом є саме наявність кашлю та порушення відходження мокротиння.

Але треба зазначити, що кашель є і фізіологічним захисним рефлексом, який виникає внаслідок подразнення слизової оболонки бронхіального дерева та передачі нервових імпульсів у центральний кашльовий центр, що призводить до очищення та відновлення прохідності дихальних шляхів. Порушення утворення та евакуації бронхіального секрету є основним фактором розвитку запального процесу при захворюваннях бронхіального дерева. Запальний процес слизової оболонки трахеї, бронхів супроводжується гіперпродукцією слизу та зміною складу трахео-бронхіального секрету, в першу чергу, підвищується концентрація муцинів, що призводить до збільшення в'язкості мокротиння. Порушується, в першу чергу, основна дренажна функція бронхів та загальна респіраторна функція легень, що спричиняє розвиток бронхіальній обструкції. Кашель виникає внаслідок порушення дре-

нажної функції бронхіального дерева, однак має допоміжну роль, на відміну від мукоциліарного кліренсу. Тому, кашель це циклічний прояв запального процесу як у верхніх, так і в нижніх відділах всього респіраторного тракту, включаючи плевру.

Слід відзначити, що у зв'язку з анатомо-фізіологічними особливостями кашльовий рефлекс у дітей раннього віку знижений, тому при захворюваннях бронхо-легеневої системи кашель може бути відсутній, але сам рефлекс сприяє появі у клінічному перебігу хвороби синдрому зригування, блюванню, відмови від їжі. У дітей старшого віку основною складовою обструктивного синдрому є бронхоспазм, поєднаний з наявністю в'язкого мокротиння, що необхідно враховувати при призначенні протикашльової терапії.

Вивчення основних механізмів виникнення кашлю у дітей дозволяє визначити оптимальний варіант медикаментозної терапії, яка направлена, в першу чергу, на розрідження мокротиння, стимуляцію виведення бронхіального секрету та регідратацію слизової оболонки дихальних шляхів.

Трансформація кашлю від сухого непродуктивного до вологого продуктивного є метою лікарської тактики. Продуктивний кашель корисний симптом, так як з мокротинням виводяться бактеріальна флора, секрет бронхіальних залоз та нейтрофільні лейкоцити. Сухий кашель у дітей неприємний симптом, що не приносить полегшення загального стану, особливо при нападах, подразнюючи дихальні шляхи. Лікаря-педіатру необхідно дотримуватись індивідуального підходу до кожного випадку появи кашлю, враховуючи особливості основних секреторних порушень дихальних шляхів. Тому, протикашльові засоби повинні ефективно стимулювати продуктивний кашель та переводити сухий в продуктивний вологий, мати приємний смак, натуральне походження, також мати позитивний досвід використання в практиці лікаря.

До 90% випадків лікування буде мати позитивну динаміку, якщо вчасно встановлена етіологія захворювання. Це дозволяє лікарю індивідуально підібрати протикашльовий препарат та весь комплекс лікувальних заходів в цілому.

Таким чином, при виборі протикашльового засобу необхідно встановити клінічний діагноз, визначити провідний синдром захворювання, оцінити характер кашлю та бронхіального секрету, його продуктивність, інтенсивність, наявність або відсутність бронхоспазму.

*Мета роботи* - вивчення доцільності призначення та ефективності рослинного сиропу Гамма при гострих захворюваннях дихальних шляхів у дітей.

## Матеріали та методи

На базі Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні було проведено вивчення доцільності призначення та ефективності рослинного сиропу Гамма при гострих захворюваннях дихальних шляхів у 50 дітей, віком від

2 до 15 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в інфекційно-діагностичному боксованому відділенні з симптомом кашлю.

Серед загальної кількості хворих дітей співвідношення статі відповідно 58% - дівчата, 42% - хлопчики.

Розподіл за віковою категорією вказав, що переважала група дітей віком від 2 до 5 років - 62%, 38% - діти віком старше 6 років.

У кожному випадку проводилася оцінка часу виникнення кашлю, зміни його характеру від сухого до продуктивного, зменшення інтенсивності та часу клінічного одужання.

Ступінь важкості стану дітей розцінювався як важкий у всіх пацієнтів на момент поступлення у стаціонар та був зумовлений інтоксикаційним синдромом, вираженими катаральними явищами, ознаками обструкції дихальних шляхів, локальними аускультативними і перкуторними змінами з боку легень, лабораторними показниками. Респіраторний синдром, який виникає на початку гострого запалення дихальних шляхів, мав місце у 96% хворих дітей, обумовлений підвищеною в'язкістю секрету бронхів, недостатньою активністю миготливого епітелію.

Всі діти були поділені на 2 групи. Основна група (25 дітей) на фоні базового лікування гострої вірусної інфекції призначався сироп Гамма у віковій дозі протягом перебування у стаціонарі. Контрольній групі (25 дітей) на фоні базового лікування не призначався сироп Гамма.

Діти до 6 років приймали по 2,5 мл сиропу 3 рази на добу, від 6 до 12 років - по 5 мл 3 рази на добу, діти з 12 років - по 10 мл 3 рази на добу. За дітьми проводилося клініко-лабораторне спостереження з ретельним вивченням динаміки кашлю.

Ефективність проведеного лікування з застосуванням препарату Гамма оцінено за клінічними і лабораторними показниками. Для оцінки ефективності сиропу Гамма виділяли наступні критерії: дуже висока ефективність, висока, задовільна та низька. Дуже висока ефективність - зменшення частоти та інтенсивності з 2-3 дня від початку прийому, повне припинення кашлю і хрипів через 5 днів. Висока - повне припинення кашлю і хрипів через 7 днів від початку прийому. Задовільне - повне припинення кашлю і хрипів через 10 днів.

Дослідження було відкритим з урахуванням поінформованості і згоди батьків, оцінки ризику шкоди та користі, відповідно до основних принципів Хельсенської декларації щодо біомедичних досліджень.

## Результати. Обговорення

Нами проведена оцінка ефективності використання сиропу Гамма, який представлений комбінацією біологічно активних речовин екстрактів лікарських рослин.

На даний час, відомо багато препаратів, які використовуються для лікування кашлю, але з метою нор-

малізації саме мукоциліарного кліренсу успішно застосовуються препарати рослинного походження, що доведено не тільки традиційним клінічним досвідом, але і результатами сучасних фармакологічних досліджень. Застосування ліків природного походження у педіатричній практиці, особливо у дітей у віці до 6 років, займають особливо важливе місце, саме тому, що створенні на основі природної рослинної сировини. За даними професора О.Е. Абатурова, перевагою фітофармакології перед сучасними синтетичними препаратами є полівалентність дії фітокомпонентів, ефективність монотерапії, сумісність з іншими лікарськими засобами синтетичного походження, безпека при застосуванні.

Препарати рослинного походження відзначаються вмістом у них великої кількості біологічно активних речовин (алкалоїдів, глікозидів, фітонцидів, ефірних масел, дубильних речовин, смол), які обумовлюють їх фармакологічну дію, а саме протиалергічну, протизапальну, протівірусну, цитопротекторну, антиоксидантну. Протизапальна дія фітопрепаратів обумовлена здатністю гальмування медіаторів запалення (простогландинів, лейкотрієнів), активізацією нейтрофілів, Т- та В-лімфоцитів, макрофагів. Тому, при виборі протикашльових фітопрепаратів враховують основні механізми їх дії, направлені на видаленні бронхіального секрету з дихальних шляхів за рахунок зниження його в'язкості.

Рослинний сироп Гамма повністю відповідає вимогам, які пред'являються до протикашльових засобів, а саме стимулює збільшення секреції та його в'язкості, тим самим мокротиння швидше евакуюється з дихальних шляхів. Крім того, має в'язучу дію на слизові оболонки дихальних шляхів та сприяє зменшенню частоти кашльових рухів. Унікальність дії сиропу Гамма полягає в комбінації "Два в Одному": рослинний сироп гамма надає дію як на продуктивний, "вологий", так і на сухий кашель. У складі рослинного сиропу Гамма містяться екстракти 12 лікарських рослин. Базилік має в своєму складі дубильні речовини, ефірну олію, камфору, ліналоол, цинеол, які пришвидшують процес загального видужання за рахунок нормалізації мікроциркуляції, внаслідок чого зникають гіпоксичні зміни. Крім того, базилік сприяє усуненню таких симптомів, як біль та першіння в горлі. Велика кількість евгенола у складі ефірних масел базилику обумовлює антибактеріальну, жарознижуючу, знеболюючу дію. Листя Адатоди судинної містить алкалоїди, похідні хіназоліну, ефірну олію. З листя Адатоди був виділений алкалоїд вазіцин, який при метаболізмі в організмі людини утворює активний метаболіт амброксол, що в свою чергу має виражену відхаркувальну дію. Рослина має протизапальну, відхаркувальну, діуретичну та протиастматичну дію. Корінь Солодки голої містить сапоніни, гліциризин, гліциризинову кислоту, які обумовлюють відхаркувальну, антиалергічну, протизапальну, спазмолітичну дію.

До складу плодів Перцю Чорного входять алкалоїди групи піперидина, що мають високу бактерицидну активність, а також відхаркувальну, знеболюючу, сечогінну, протизапальну дію. Кореневище Імбиру містить лецитин, вільні жирні кислоти, які забезпечують протизапальну, відхаркувальну, спазмолітичну дію. Плоди Терміналії Белерики за рахунок наявності у складі гідролізованих дубильних речовин, галової й елагової кислот надають жарознижувальну та в'язучу дію. Плоди Перцю Кубеби містять великий відсоток лігнану-кубебіну, гумміноподобної кислоти, камфори, ментолу, що обумовлює відхаркувальну дію. Плоди Зизифуса містять флавоноїди, сапоніни, слиз, вітаміни А, В, аскорбінову кислоту, а також протеїн, цукор, жирне масло та мають тонізуючу, заспокійливу, седативну дію. Галли Фісташок за рахунок таніну, галової кислоти сприяють відхаркувальному, седативному та тонізуючому ефекту при захворюваннях дихальних шляхів. Корінь Гедіхія Колосистого містить білкові речовини, смоли, камедь, органічні кислоти, ефірну олію. Тому застосовується при простудних захворюваннях, а також використовуються як тонізуючий засіб. Кореневища Куркуми Довгої, до складу якого входять ефірні масла, що містять сесквітерпени, жовті пігменти - куркуміноїди мають протівірусну та імунотонізуючу дію, а також проявляє протизапальну і знеболюючу ефективність.

Склад сиропу Гамма зібраний таким чином, що максимально впливає на продукцію мокротиння та його в'язкість, легкість відходження. Таке поєднання рослинних компонентів робить сироп Гамма особливо ефективним у педіатричній практиці, так як активність одних рослинних компонентів доповнюється дією інших, спостерігається явище посилення дії.

Завдяки цим особливостям сиропу Гамма спостерігаються його універсальні властивості, що ефективно впливають на будь-який кашель: при продуктивному - стимулює розрідження і евакуацію мокротиння, знеболює та знімає запалення, при сухому - скорочує кількість кашльових рухів, переводить його в продуктивний, стимулює відходження мокротиння, сприяє оновленню пошкоджених слизових оболонок дихальних шляхів, має імунотонізуючі властивості, таким чином, посилює захисні властивості дитячого організму загалом. Не мало важливим є і те, що сироп не містить компонентів, які коригують смак, запах, колір.

Аналіз результатів застосування препарату Гамма у дітей свідчить, що у 23 (92%) дітей основної групи на 7 добу кашель повністю купувався, що підтверджує позитивний клінічний ефект препарату. При цьому у 12 (48%) дітей спостерігалася дуже висока клінічна ефективність, у 11 (44%) дітей - висока клінічна ефективність і задовільна ефективність - у 2 (8%) дітей.

У контрольній групі на 7 добу кашель повністю купувався у 13 дітей (52%), на 10 добу - у 22 (88%) дітей. Кашель продовжувався більше 10 днів у 3 (12%) дітей.

Прийом сиропу Гамма призводив до більш швидкого зниження частоти і вираженості кашлю, вкорочення кашльового періоду в 1,5 рази, поліпшення аускультативної картини в легенях і нормалізації нічного сну.

У наших спостереженнях будь-яких ускладнень, пов'язаних із застосуванням сиропу Гамма не спостерігалось.

Позитивний клінічний ефект з застосуванням сиропу Гамма в схемі лікування захворювань дихальної системи пояснюється його впливом на патогенетичні механізми виникнення кашлю.

### Список посилань

1. Мизерницкий, Ю. Л. & Мельникова, И. М. (2013). *Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей*. Москва: Медпрактика-М.
2. Делягин, В. М. & Быстрыкова, Н. Ю. (1999). Антибактериальные и мукоактивные препараты. Москва: Алтус.
3. Союз педиатров России. Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. (2002). *Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа*. Москва: Международный фонд охраны матери и ребенка.
4. Клячкина, И. Л. (2007). Муколитические препараты при продуктивном кашле у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium Medicum*, 9 (3), 58-62.
5. Гринкевич, Н. И., Сафронич, Л. Н. (1983). Химический анализ лекарственных растений: учебное пособие для фармацевтических вузов. Москва: Высшая школа.
6. Daly J. W. Book Review (2003). Alkaloids. Nature's Curse or Blessing By Manfred Hesse. Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, Switzerland, and Wiley-VCH Weinheim, Germany. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (5), 881.

### References

1. Mizernickij, Yu. L. & Melnikova, I. M. (2013). *Mukoliticheskaya i otharkivayushaya farmakoterapiya pri zabolevanii legkih u detej*. [Mucolytic and expectorant pharmacotherapy in

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Застосування рослинного сиропу Гамма виявило високу клінічну ефективність в якості муколітичного, бронхолітичного, відхаркувального та протизапального препарату у дітей з симптомом кашлю та може використовуватися як самостійний засіб, так і як допоміжний компонент в комплексному лікуванні захворювань респіраторної системи.

Ефективність, безпека та зручність у дозуванні надають право його широко застосовувати в рутинній практиці лікаря-педіатра.

2. Delyagin, V. M. & Bystryakova, N. Yu. (1999). *Antibakterialnye i mukoaktivnye preparaty*. [Antibacterial and mucoactive preparations]. Moskva: Altus - Moscow: Altus.
3. Soyuz pediatrov Rossii. Mezhdunarodnyj fond ohrany zdorovya materi i rebenka. (2002). *Ostrye raspiratornye zabolevaniya u detej: lechenie i profilaktika. Nauchno-prakticheskaya programma*. [Acute respiratory diseases in children: treatment and prevention. Scientific and practical program]. Moskva: Mezhdunarodnyj fond ohrany materi i rebenka - Moscow: International Fund for Mother and Child Protection.
4. Klyachkina, I. L. (2007). Mukoliticheskie preparaty pri produktivnom kashle u bolnyh hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih. [Mucolytic preparations with productive cough in patients with chronic obstructive pulmonary disease.]. *Consilium Medicum*, 9 (3), 58-62.
5. Grinkevich, N. I., Safronich, L. N. (1983). *Himicheskij analiz lekarstvennyh rastenij: uchebnoe posobie dlya farmaceuticheskikh vuzov*. [Chemical analysis of medicinal plants: a textbook for pharmaceutical universities]. Moskva: Vysshaya shkola - Moscow: High school.
6. Daly J. W. Book Review (2003). Alkaloids. Nature's Curse or Blessing By Manfred Hesse. Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, Switzerland, and Wiley-VCH Weinheim, Germany. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (5), 881.

**Дудник В.М., Морозова І.В., Шаламай М.А., Вижга Ю.В.**

### ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ФИТОПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

**Аннотация.** В статье рассмотрена проблема интегрального ведения детей разных возрастных периодов с симптомом кашля при острых респираторных вирусных инфекциях. Отражены современные подходы использования препаратов растительного происхождения при симптоме кашля в практике врача-педиатра. На базе Винницкой областной детской клинической больницы было проведено изучение целесообразности назначения и эффективности растительного сиропа Гамма при острых заболеваниях дыхательных путей у 50 детей, возрастом от 2 до 15 лет, которые находились на стационарном лечении в инфекционно-диагностическом боксированном отделении с симптомом кашля. Проведен анализ результатов использования многокомпонентного растительного сиропа Гамма у пациентов с кашлем при вирусных инфекциях респираторного тракта, с оценкой динамики его изменения. Анализировалась длительность периода и качественные изменения кашля, такие как частота, количество и качество отделяемой мокроты, изменение качества жизни и влияния на сон ребенка. Эффективность сиропа Гамма оценивалось путем сравнения основной группы пациентов и контрольной. У 92% пациентов основной группы на 7 день болезни кашель полностью купировался, по сравнению с контрольной группой - 52%. Это свидетельствует о положительном влиянии на симптоматику кашля, продукцию мокроты, ее вязкость и общем улучшении дренажной функции бронхо-лёгочной системы. Использование растительного сиропа Гамма показало высокую клиническую эффективность в качестве муколитического, бронхолитического, отхаркивающего и противовоспалительного препарата у детей с симптомом кашля в комплексном лечении заболеваний респираторной системы.

**Ключевые слова:** острые респираторные вирусные заболевания, сироп Гамма, дети.

**Dudnyk V.M., Morozova I.V., Shalamai M.O., Vyzhga Y.V.**

### EXPERIENCE OF THE USE OF COMBINED PHYTOPREPARATIONS IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT DISEASES

**Annotation.** The article showed the problem of integrated management of children different age groups with upper respiratory tract

*viral infection. It reflected modern approach of using multicomponent herbal medicine for cough therapy in children in the practice of pediatrician. We evaluated necessity of the prescription and effect of the herbal drug in syrup type Gamma in case of acute respiratory diseases in 50 children, from the age of 2 up to 15 years of life, that were treated at infectious-diagnostic department of Vinnytsya regional children's hospital and had cough symptom. Analysis of the results of the use of herbal multicomponent Gamma syrup in children with cough was provided. The duration of the cough period, qualitative changes in the cough symptom, such as frequency and expectoration of sputum were analyzed. In every case we estimated time of cough originating, changes of its characteristics from the dry to productive, decreasing of the intensity and time of the clinical recovering. The effectiveness of Gamma syrup was evaluated by comparing the main group of patients and the control group. In 92% of patients in the main group on day 7 cough completely stopped, comparing to the control group -cough stopped in 52%. This is the evidence of positive effect on cough, sputum discharge, it's viscosity and common improvement of drainage function respiratory tract. Using of herbal multicomponent Gamma syrup shows high clinical effectiveness as mucolytic, broncholytic, expectorant and anti-inflammatory drug in children with cough in complex treatment of upper respiratory tract viral infection.*

**Keywords:** acute respiratory viral diseases, gamma syrup, children.

---

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-10

УДК: 616.211-002.1

## КОНТРОЛЬ ДИНАМІКИ ПАРАМЕТРІВ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА РИНОСИНУСИТ

Аль Харірі Махмуд Жумаа, Семененко С.І., Семененко А.І., Якубовська О.М.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: semenenko05@gmail.com

Статтю отримано 18 грудня 2017 р.; прийнято до друку 16 січня 2018 р.

**Анотація.** Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених проблемі діагностики та лікування риносинуситу, залишається дискусійним питанням ефективної діагностики, оптимального обсягу медичної допомоги у таких хворих. Мета - визначити ступінь порушення показників місцевого імунітету слизових оболонок верхніх дихальних шляхів у хворих з риносинуситом. Вивчено 60 хворих. Усі пацієнти були розділені на дві групи: перша включала 30 пацієнтів (контрольна група), з риносинуситом при базовій терапії, а друга група складалася з 30 пацієнтів з діагнозом риносинусит, до якого до базової терапії додавали імуномодулятор (інозин пранобекс) Препарат вводили у дозі 500 мг три рази на день, протягом 7 днів. Визначаючи рівень sIgA, який ми перевірили в секреті носа у пацієнтів з риносинуситом, було встановлено, що рівні цього секреторного імуноглобуліну визначали в нижчих межах (від 0,72 до 0,98 мг/л), ніж стандартні норми для осіб у цій віковій категорії (1,3-13,3 мг/л) і не мали статистично значущої різниці. При повторному вивченні рівня sIgA у пацієнтів, які отримували вихідну терапію, та пацієнтів, які отримували імуномодулятор (інозин пранобекс) в базовій терапії риносинуситу, були отримані наступні результати: у групі пацієнтів, які отримували вихідну терапію, збільшення концентрації sIgA спостерігалася в 2,1 рази, а в групі хворих з додавкою імуномодулятора - в 2,6 рази, що означає значне поліпшення показників місцевого імунітету при додаванні імуномодулятора до основної терапії. Отже, у пацієнтів з різними формами риносинуситу є низький вихідний рівень sIgA, що свідчить про недостатній захист слизової оболонки носоглотки від інфекційних агентів.

**Ключові слова:** секреторний імуноглобулін, риносинусит, імуномодулятор, місцевий імунітет.

### Вступ

Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених проблемі діагностики та лікування риносинуситів, залишаються дискусійними питаннями ефективної діагностики, оптимального обсягу медикаментозного супроводу у таких хворих. Це спонукає дослідників до більш детального вивчення та зіставлення матеріалів клінічного та морфологічного досліджень з метою розробки патогенетично обумовленого вибору комплексного лікування хворих з зазначеною патологією.

У структурі оториноларингологічної патології частота гострого риносинуситу складає до 20%. Вважається, що у 5-15% дорослого і 5% дитячого населення планети присутній риносинусит у тій чи іншій формі [4]. Щорічно захворювання діагностують в 30 млн. дорослих жителів США, на нього страждають 14,7% американців [6]. У країнах Європи за медичною допомогою з приводу гострого риносинуситу щорічно звертаються 8,4-12% дорослого населення [7].

У даний час, незважаючи на вдосконалення методів діагностики і лікування, поширеність запальної патології придаткових пазух носа, в тому числі рецидивуючих і хронічних форм, не тільки не знижується, але продовжує підвищуватися [7]. Риносинусит часто призводить до тимчасової втрати працездатності та істотно позначається на якості життя хворих, причому це погіршення може бути навіть більш виражено, ніж при ішемічній хворобі серця і хронічній обструктивній хворобі легень. У 26% пацієнтів риносинусит супроводжується розвитком або прогресуванням депресій [2].

Результати досліджень підтверджують, що ГР вірусної природи викликаний в основному респіраторними вірусами (риновіруси, респіраторно-синцитіальних, аденовірус, коронавірус). Спектр збудників бактеріального ГР залишається відносно постійним і найбільш часто представлений *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae*, рідше - *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis* (частіше у дітей), *Staphylococcus aureus*, анаеробами [1, 2].

Під впливом вірусів руйнуються вії клітин миготливого епітелію, розвивається набряк слизової оболонки, який викликає дисфункцію, а в подальшому - блокаду придаткових пазух носа. Руйнування війок, порушення вентиляції придаткових пазух з підвищенням в'язкості секрету на тлі посилення набряку слизової оболонки різко знижують ефективність мукоциліарного транспорту і призводять до порушення дренажу, що створює умови для розвитку вторинного бактеріального запалення: гострий вірусний риносинусит швидко трансформується в поствірусний бактеріальний.

Таким чином, основними цілями патогенетичної і симптоматичної терапії при ГР є зменшення набряку і запалення, нормалізація реологічних властивостей назального секрету і ефективна елімінація патологічного вмісту [3].

В Україні в даний час медична допомога пацієнтам з ГР на первинному етапі здійснюється відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16.07.2014 р № 499 "Про затвердження та впроваджен-

ня медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та гострих респіраторних інфекціях", в ЛОР-практиці керуються протоколом, затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24.03.2009 р. № 181 "Про затвердження протоколів Надання медичної допомоги за спеціальністю "Отоларингологія", з урахуванням рекомендацій ряду міжнародних документів - EPOS, Американського товариства інфекційних хвороб (Infectious Diseases Society of America - IDSA) та ін. [5].

До основних груп лікарських засобів, що застосовуються для впливу на окремі етіопатогенетичні ланки захворювання, відносять антибактеріальні, протинабрякові, протизапальні, муколітичні препарати [4]. Обов'язковим компонентом лікування є імунореабілітація - застосування препаратів з імуномодулюючою дією [8].

Беручи до уваги багатофакторність патогенезу риносинуситу, у всіх керівних документах відмічається відсутність доказів ефективності будь-якого варіанту монотерапії - як загальної, так і місцевої. Запорукою успіху є комплексне лікування, спрямоване на основні ланки етіопатогенезу захворювання.

Система місцевого імунітету - це сукупність елементів імунної системи, які захищають слизові оболонки та шкіру. Головними особливостями функціонування системи місцевого імунітету є контакт із величезною кількістю антигенів. Головний імуноглобулін - IgA, зокрема, секреторна його форма (sIgA). Імунна відповідь, що реалізується системою місцевого імунітету, має переважно протизапальний характер.

Усе вищевикладене обумовлює актуальність вибору оптимальної тактики етіопатогенетичного лікування при риносинуситах як одному з найбільш частих захворювань не тільки в оториноларингологічній, але й також у педіатричній і загальній лікарській практиці.

*Мета* роботи - визначити ступінь порушення показників місцевого імунітету слизових оболонок верхніх дихальних шляхів у хворих на риносинусити.

## Матеріали та методи

Вивчення місцевого імунітету слизової оболонки порожнини носа здійснювали методом визначення, зас-

нованому на твердофазному імуноферментному аналізі, який проводився у дві стадії. Для забору матеріалу використовували назальні змиви, розведення назальних змивів проводилось 3-х ступенево. Визначення sIgA: за допомогою набору реагентів "IgA секреторний - ІФА - БЕСТ". Забір назальних змивів: 0,2-0,5 мл (200-500 мкл) на 1 мл NaCl 0,9%. Перед проведенням аналізу флакони з калібрувальними і контрольними зразками центрифугували на мікроцентрифузі так, щоб краплі розчинів зі стінок і кришки опустилися на дно. Потім вміст кожної пробірки перемішували на вортексі або піпетуванням.

Обстежили 60 пацієнтів віком від 18 до 85 років, які були хворі на різні форми риносинуситів. Дослідження здійснювали на базі МКЛШМД і КП "МЛДЦ". Усі пацієнти поділялись на дві групи: 1-ша - 30 пацієнтів (група контролю), хворі на риносинусит, що знаходились на базисній терапії, 2-га - 30 пацієнтів з діагнозом риносинусит, до базисної терапії яких додали імуномодулятор (інозин пронабекс). Препарат вводили в дозі 500 мг три рази на добу, протягом 7 днів. Пацієнти консультовані отоларингологом для підтвердження діагнозу. Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою статистичної комп'ютерної програми STATISTIKA 5.5 з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

## Результати. Обговорення

Один з імуноглобулінів, який відіграє важливу роль у здоров'ї слизової оболонки носа і захисті носоглотки від хвороб є секреторний імуноглобулін А (sIgA). Він являє собою димер, що складається з двох мономерів, ковалентно пов'язаних з секреторним компонентом, що оберігає його від деструкції. Зростання цього показника відбувається під впливом антигенів вірусів чи бактерій, у відповідь на запальний інфекційний процес. При визначенні досліджуваного нами рівня sIgA у носовому секреті у хворих на риносинусити, було виявлено, що рівні цього секреторного імуноглобуліну визначалися в межах нижчих показників (від 0,72 до 0,98 мг/л) ніж загальноприйняті норми для осіб даної вікової категорії (1,3-13,3 мг/л) і не мали статистично достовірної різниці. При повторному

Таблиця 1. Бактеріологічні та імунологічні чинники місцевого імунітету у хворих на риносинусит.

Імунологічні чинники	Група 1 (БТ) (n=30)	Група 2 (БТ + інозин пронабекс) (n=30)	Kruskal-Wallis ANOVA test (p)
sIgA (1.3-13.3 мг/л)	0,88 (0,72; 0,98)	0,92 (0,80; 1,00)	НД
sIgA через 7-10 днів	2,85 (2,30; 3,50)	3,30 (2,65; 4,10)	p <sub>1,2</sub> =0,009
Динаміка sIgA у порівнянні з вихідною величиною (рази або %)	Збільшення в 2,1 (1,7; 2,8) рази	Збільшення в 2,6 (1,4; 3,1) рази	p <sub>1,2</sub> =0,03

**Примітки:** кількісні величини представлені як медіана q інтерквартильний розмах (25 і 75 персантіль); динаміка показників розрахована як {(величина показника на 7-10 день - вихідна величина) / вихідна величина} 100%. Якщо динаміка показників перевищувала 100%, вона представлена як збільшення показників у рази (наприклад, збільшення на 227% - представлено як збільшення в 2,27 (2,3) рази). Міжгрупова різниця кількісних показників розрахована за Kruskal-Wallis ANOVA test (представлений критерій H і p для тесту і p між окремими групами). Наведені лише достовірні різниці. НД - різниця величин не достовірні.



дослідженні рівня IgA у осіб, що лікувались базисною терапією та пацієнтів, яким до базисної терапії риносинуситів додано імуномодулятор (інозин пранобекс) отримані наступні результати: в групі пацієнтів, що лікувались базисною терапією, через 10 днів спостерігалось збільшення концентрації IgA в 2,1 рази, а в групі пацієнтів з додаванням імуномодулятора - в 2,6 рази, що означає значне покращення показників місцевого імунітету при додаванні імуномодулятора до базисної терапії.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У пацієнтів, хворих на різні форми риносинуситів, спостерігається низький базовий рівень IgA, що вка-

зує на недостатній захист слизової оболонки носоглотки від інфекційних агентів.

2. При лікуванні хворих риносинуситами препаратами базисної терапії спостерігали низьку відповідь імунної системи та триваліший перебіг захворювання, на відміну від пацієнтів, яким до базисної терапії додано імуномодулюючий препарат; це дозволило в 2,6 рази підвищити концентрацію IgA і досягти достатнього рівня місцевої імунної відповіді.

Терапевтичний ефект, який був отриманий при додаванні імуномодулюючого препарату до базисної терапії лікування, є підставою для більш глибокого вивчення механізмів дії цих препаратів при лікуванні хворих з риносинуситами.

### Список посилань

1. Зайков, С. В. (2009). Перспективы применения бактериальных лизатов при заболеваниях органов дыхания. *Український пульмонологічний журнал*, 3, 64-68.
2. Золотова, А. В. & Свистушкин, В. М. (2015). Современные особенности течения острого риносинусита у детей. *Consilium Medicum*, 1, 90-93.
3. Kryukov, A. I., Studenyj, M. E. & Artemev, M. E. (2012). Lechenie pacientov s rinosinusitami: vozmozhnosti konservativnogo i operativnogo vozdeystviya. *Медицинский совет*, 11, 92-96.
4. Шадыев, Т. Х. (2013). Острый синусит. *Русский медицинский журнал*, 21, 11, 567-572.
5. Ярилин, А. А. (2010). *Иммунология*. Москва: ГЕОТРА-МЕДИА.
6. Fokkens, W. J., Lund, V. J. & Mullol, J. (2012). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinol. Suppl*, 23, 1-298.
7. Hamilos, D. L. (2011). Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and medical management. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 128, 693-707.
8. Rosenfeld, R. M., Andes, D. & Bhattacharyya, N. (2007). Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Department of Otolaryngology, SUNY Downstate Medical Center and Long Island College Hospital, Brooklyn*, 137 (3 Suppl), 1-31.

### References

1. Zajkov, S. V. (2009). Perspektivy primeneniya bakterialnyh lizatov pri zabolevaniyah organov dyhaniya [Prospects for

- the use of bacterial lysates in diseases of the respiratory system]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal - Ukrainian pulmonologist magazine*, 3, 64-68.
2. Zolotova, A. V. & Svistushkin, V. M. (2015). Sovremennye osobennosti techeniya ostrogo rinosinusita u detej. [Modern features of the course of acute rhinosinusitis in children]. *Consilium Medicum*, 1, 90-93.
3. Kryukov, A. I., Studenyj, M. E. & Artemev, M. E. (2012). Lechenie pacientov s rinosinusitami: vozmozhnosti konservativnogo i operativnogo vozdeystviya. [Treatment of patients with rhinosinusitis: the possibility of conservative and operative effects]. *Medicinskij sovet - Medical advice*, 11, 92-96.
4. Shadyev, T. H. (2013). Ostryj sinusit. [Acute sinusitis]. *Russkij medicinskij zhurnal - Russian Medical Journal*, 21, 11, 567-572.
5. Yarilin, A. A. (2010). *Immunologiya*. [Immunology]. Moskva: GEOTRA-MEDIA - Moscow: GEOTRA-MEDIA.
6. Fokkens, W. J., Lund, V. J. & Mullol, J. (2012). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinol. Suppl*, 23, 1-298.
7. Hamilos, D. L. (2011). Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and medical management. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 128, 693-707.
8. Rosenfeld, R. M., Andes, D. & Bhattacharyya, N. (2007). Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Department of Otolaryngology, SUNY Downstate Medical Center and Long Island College Hospital, Brooklyn*, 137 (3 Suppl), 1-31.

**Аль Харірі Махмуд Жумаа, Семененко С.І., Семененко А.І., Якубовська О.М.**

### КОНТРОЛЬ ДИНАМИКИ ПАРАМЕТРОВ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ РИНОСИНУСИТАМИ

**Аннотация.** Несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме диагностики и лечения риносинусита, остается дискуссионной проблемой эффективного диагноза, оптимального объема медицинской поддержки у таких пациентов. Цель: определить степень нарушения показателей местного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов с риносинуситом. Было обследовано 60 пациентов. Все пациенты были разделены на две группы: первая включала 30 пациентов (контрольная группа) с риносинуситом при базовой терапии, а вторая группа состояла из 30 пациентов с диагнозом риносинусит, к которым иммуномодулятор (инозин пранобекс) добавляли к базовой терапии. Препарат вводили в дозе 500 мг три раза в день, в течение 7 дней. При определении уровня IgA, который мы тестировали в носовой секреции у пациентов с риносинуситом, было обнаружено, что уровни этого секреторного иммуноглобулина были определены в нижних пределах (от 0,72 до 0,98 мг/л), чем стандартные нормы для лиц в этой возрастной категории (1,3-13,3 мг/л) и не имели статистически значимой разницы. При повторном изучении уровня IgA у пациентов, получавших базовую терапию, и пациентов, которые получили иммуномодулятор (инозин пранобекс) в базальной терапии риносинусита, были получены следующие результаты: в группе пациентов, получавших базовую терапию, увеличение в концентрации IgA наблюдалось в 2,1 раза, а в группе пациентов с добавлением иммуномодулятора - в 2,6 раза, что означает значительное улучшение показателей местного иммунитета при добавлении иммуномодулятора к базовой терапии. Таким образом, у пациентов с различными формами риносинусита низкий уровень IgA, что указывает на недостаточную защиту слизистой оболочки носоглотки от инфекционных агентов.

**Ключевые слова:** секреторный иммуноглобулин, риносинусит, иммуномодулятор, местный иммунитет.

*Al Hariri Mahmoud Jomaa, Semenenko S.I., Semenenko A.I., Yakubovska O.M.*

**DYNAMIC CONTROL OF LOCAL IMMUNITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH RHINOSINUSITIS**

**Annotation.** *Despite the large number of studies devoted to the problem of diagnosis and treatment of rhinosinusitis remains a discursive issue of effective diagnosis, optimal volume of medical support in such patients. Objective - to determine the degree of violation of the indices of local immunity of the mucous membranes of the upper respiratory tract in patients with rhinosinusitis. 60 patients were examined. All patients were divided into two groups: the first included 30 patients (control group), with rhinosinusitis on baseline therapy, and the second group consisted of 30 patients diagnosed with rhinosinusitis, to which the immunomodulator (inosine pranobex) was added to the baseline therapy. The drug was administered at a dose of 500 mg. three times a day, within 7 days. In determining the level of sIgA we tested in nasal secretion in patients with rhinosinusitis, it was found that the levels of this secretory immunoglobulin were determined within the lower limits (from 0,72 to 0,98 mg/l) than the standard norms for persons in this age category (1,3-13,3 mg/l) and had no statistically significant difference. In a repeated study of the level sIgA in the subjects treated with baseline therapy and patients who received the immunomodulator (inosine pranobex) in the basal therapy of rhinosinusitis, the following results were obtained: in the group of patients treated with baseline therapy, an increase in sIgA concentration was observed in 2,1 times, and in the group of patients with the addition of an immunomodulator - 2,6 times, which means a significant improvement in indices of local immunity when adding an immunomodulator to basic therapy. So, in patients with various forms of rhinosinusitis are a low baseline sIgA, indicating insufficient protection of the mucous membrane of the nasopharynx from infectious agents.*

**Keywords:** *secretory immunoglobulin, rhinosinusitis, immunomodulator, local immunity.*

---

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-11

УДК: 618.718.19:616.89-055.2

## КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ ТА ОВАРІКОВАРІКОЦЕЛЕ

Астахова О.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: O3astakhova@gmail.com

Статтю отримано 19 грудня 2017 р.; прийнято до друку 29 січня 2018 р.

**Анотація.** Для максимально ефективної боротьби з безпліддям необхідно знати найбільш розповсюджені причини цього стану. Незважаючи на численні дослідження, присвячені етіологічним факторам та патогенетичним аспектам безпліддя, відсутність комплексного аналізу причин виникнення дисфункції яєчників та точного діагнозу призводить до поліпрагмазії гормональних препаратів та низькій їх ефективності. Одним з мало відомих та погано вивчених факторів є тазове венозне повнокрів'я, зокрема варикозне розширення вен яєчників. Порушенню венозного кровообігу в органах малого тазу належить значуща роль в структурі гінекологічної патології, зокрема в розвитку оваріальної дисфункції. Крім цього, висока частота екстрагенітальної патології, вторинні полісистемні функціональні порушення, супутні інфекційні захворювання репродуктивної системи, поліморбідність з нерідкісним приєднанням синдрому "взаємного обтяження" значно ускладнюють вирішення проблеми безпліддя в сучасній гінекології. Отже, метою нашого дослідження став аналіз клінічної характеристики жінок з функціональним безпліддям та оваріоварікоцеле, а саме особливості анамнезу життя, гінекологічного та соматичного анамнезу, вивчення яких дозволяє оцінити та визначити фактори ризику, можливі причини виникнення та формування безпліддя на фоні варикозного розширення гонадних вен. В основній групі жінок має місце підвищена питома вага жінок з інтелектуальною диференціацією праці та психоемоційним і фізичним навантаженням, що може бути підґрунтям для формування дезадаптаційного синдрому. Крім того, умови праці із значним фізичним навантаженням опосередковано можуть мати негативний вплив на венозну гемодинаміку в малому тазу. Жінки з функціональним безпліддям та оваріоварікоцеле мали високу частоту перенесених інфекційних захворювань дитячого віку - 83,9%. Саме на етапі формування та становлення репродуктивної функції дія інфекційного чинника може бути значущою у виникненні порушень повноцінного оогенезу в подальшому репродуктивному житті пацієнток. Привертає увагу велика кількість захворювань внутрішніх органів запального генезу у жінок як основної групи, так і групи порівняння при вивченні соматичного анамнезу: з боку ЛОР органів - 48,3%, органів дихання - 54,7%, сечостатевої системи - 43,5% та в структурі гінекологічних захворювань: запалення додатків - 43,5%, піхви та шийки матки - 25,8%, що дозволяє припустити, що чинниками порушень фолікулогенезу в активному репродуктивному віці можуть бути запальні захворювання геніталій. Має місце вагомий відсоток дисгормональних порушень у вигляді аномальних маткових кровотеч у структурі гінекологічної патології у жінок з функціональним безпліддям та оваріоварікоцеле - 30,6%, проти пацієнток з безпліддям без структурних змін яєчникових вен. Пацієнтки з безпліддям вірогідно частіше вказували на дисгармонію статевого життя (58,1%), які у пацієнток з варикозним розширенням вен органів малого тазу супроводжувалося диспареунією (32,2%), що дозволяє припустити роль хронічного стресу як фактора ризику виникнення оваріальної дисфункції, який поглиблюється також наявністю больового синдрому в нижніх відділах живота у жінок основної групи (77,4%). Отже, у жінок з безпліддям та варикозним розширенням оваріальних вен мали місце фактори, які можуть бути як чинниками в генезі оваріальної дисфункції, так і негативно впливати на венозну гемодинаміку малого тазу.

**Ключові слова:** безпліддя, оваріоварікоцеле, клінічна характеристика, соматичний, гінекологічний анамнез.

### Вступ

Частота безпліддя в світі коливається від 10-15 до 18-29% та існує стійка тенденція до її швидкого збільшення, в зв'язку з чим дана патологія є державною проблемою. Для максимально ефективної боротьби з безпліддям необхідно знати найбільш розповсюджені причини цього стану [1, 6, 10].

За етіопатологічною ознакою всі випадки жіночого безпліддя поділяють на: трубне - виникає внаслідок непрохідності маткових труб, ендокринне - внаслідок порушення функції залоз ендокринної системи, імунологічне - в результаті утворення антиспермальних антитіл, які перешкоджають зачаттю, безпліддя, обумовлене вродженими чи набутими змінами анатомічного характеру та ідіопатичне безпліддя, при якому в парі відсутні об'єктивні причини порушення фертильності [3, 4, 9, 11].

Найбільший клінічний інтерес викликає безпліддя, яке супроводжується порушенням овуляторної функції яєчників внаслідок гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової недостатності. Причиною безпліддя в даному випадку можуть бути функціональні порушення репродуктивної системи при збереженні нормальних анатомічних структур органів малого тазу - функціональне безпліддя [12, 14]. Стійка ановуляція протягом тривалого часу, а також відсутність адекватної корекції порушень менструальної функції призводять до розвитку ендокринно-залежних гінекологічних захворювань, проявом яких є первинне або вторинне безпліддя. Однак, незважаючи на численні дослідження, присвячені етіологічним факторам та патогенетичним аспектам функціонального безпліддя, відсутність комплексного аналізу причин виникнення дисфункції яєчників та точного діагнозу при-

зводить до поліпрагмазії гормональних препаратів та низькій їх ефективності [5, 8, 13].

Отже, на сьогоднішній день, проблема зниження фертильності є досить актуальною. В той же час необхідно констатувати, що ефективність лікування безпліддя навіть з використанням новітніх методик, інструментарію та препаратів не перевищує 35-40%. Це можна пояснити недостатнім вивченням цілої низки причин, які призводять до порушення фертильності.

Одним з таких мало відомих та погано вивчених факторів є тазове венозне повнокрів'я, зокрема варикозне розширення вен яєчників. У той час як анатомічно подібному захворюванню у чоловіків - варикоцеле - надається досить велике значення, у жінок навіть сам факт існування даної патології суперечливий серед деяких авторів. Розповсюдженість варикозного розширення тазових венозних колекторів серед жінок оцінюється від поодиноких випадків до 1/3 хворих, що страждають на безпліддя. Етіологічні та патогенетичні моменти виникнення функціонального безпліддя на фоні варикозного розширення вен тазу, зокрема оваріокарикоцеле, за даними сучасної літератури вивчені недостатньо, однак порушенню венозного кровообігу в органах малого тазу належить значуща роль в структурі гінекологічної патології. Зокрема, аналіз сучасної літератури розширює погляд на патобіоз тазового венозного повнокрів'я, наслідком якого може бути безпліддя в результаті порушення гемодинаміки у внутрішніх статевих органах з розвитком оваріальної дисфункції [2, 7].

Однак в теперішній час даному фактору зниження фертильності в клінічній практиці не надається належна увага, немає системного підходу до діагностики даної проблеми в сучасній гінекології. Лікування різних форм функціонального безпліддя в більшості випадків проводиться без урахування супутньої патології, а саме оваріокарикоцеле, яке може не тільки супроводжувати низку захворювань жіночого організму, але і ускладнювати їх перебіг та в деяких випадках слугувати причинним фактором. Крім цього, сучасні дослідники відмічають, що висока частота екстрагенітальної патології, вторинні полісистемні функціональні порушення, супутні інфекційні захворювання репродуктивної системи, поліморбідність з нерідкісним приєднанням синдрому "взаємного обтяження" значно ускладнюють вирішення проблеми безпліддя в сучасній гінекології [5].

Отже, метою нашого дослідження став аналіз клінічної характеристики жінок з функціональним безпліддям та оваріокарикоцеле, а саме особливості анамнезу життя, гінекологічного та соматичного анамнезу, вивчення яких дозволяє оцінити та визначити фактори ризику, можливі причини виникнення та формування дисфункції яєчників на фоні варикозного розширення гонадних вен.

### Матеріали та методи

Для вирішення поставленої мети та задач проспективно було обстежено 117 жінок репродуктивного (21-

42 років) віку з безпліддям функціонального ґенезу, які для проведення порівняльного аналізу були поділені на 2 групи: основна група - 62 жінки з безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен; група порівняння - 55 жінок з безпліддям без варикозного розширення яєчникових вен.

Критеріями включення жінок до основної групи було відсутність вагітності при регулярному статевому житті без використання будь-яких засобів контрацепції протягом 12 місяців та наявність підтвердженого ультразвуковим обстеженням розширення яєчникових вен з/без варикозною дилатацією будь-якого з основних венозних колекторів малого тазу більше ніж 5 мм в діаметрі, позитивна проба Вальсальви (розширення діаметру вен при затримці дихання та одночасному натужуванні).

У групу порівняння були включені жінки з безпліддям відповідно до критеріїв основної групи без варикозної дилатації яєчникових вен. В дослідження не включали жінок з трубно-перітонеальними факторами непліддя на фоні ендометріозу, запальних захворювань органів малого тазу, органічними змінами внутрішніх статевих органів (міоми матки великих розмірів, кістоми яєчників), вадами розвитку матки, захворювань щитовидної залози, гіперандрогенією та гіперпролактинемією, чоловічий фактор безпліддя.

Контрольна група була виділена шляхом випадкової вибірки та складалася з 33 жінок репродуктивного віку без гінекологічної патології, що мали вагітності та пологи в анамнезі.

Обстеження пацієнток проводили за спеціально розробленою анкетною, яка включала результати аналізу гінекологічного та соматичного анамнезу, менструальної та репродуктивної функції, психологічного статусу жінок, оцінки даних об'єктивного обстеження, результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Особливої уваги заслуговував анамнез життя, гінекологічний та соматичний анамнез, вивчення якого дозволяє оцінити та проаналізувати фактори ризику, можливі причини виникнення та патогенезу функціонального безпліддя на фоні оваріокарикоцеле.

### Результати. Обговорення

Середній вік обстежених жінок основної групи склав  $27,8 \pm 3,6$  років, що було приблизно однаково з жінками групи порівняння та контрольної групи, де середній вік дорівнював  $28,1 \pm 2,4$  та  $27,9 \pm 3,4$  років відповідно.

Під час обстеження пацієнток визначено індекси маси тіла, як співвідношення маси тіла у кілограмах до довжини тіла в метрах, підведеної до квадрату ( $IMT = \text{тіла, кг} / \text{довжина тіла, м}^2$ ). Так, у переважної більшості жінок з безпліддям та оваріокарикоцеле  $IMT$  знаходився в межах норми, а саме  $23,7 \pm 0,8$ :  $IMT < 20$  спостерігався у 14 (22,6%) жінок, 20-26 - у 37 (59,7%),  $> 26$  - у 11 (17,7%). У жінок з безпліддям без структурних змін яєчникових вен індекс маси тіла дорівнював  $22,8 \pm 0,9$ :  $IMT < 20$  спо-

стерігався у 11 (20,0%) жінок, 20-26 - у 37 (67,3%), >26 - у 7 (12,7%). Індекс маси тіла у здорових жінок становив  $22,4 \pm 0,7$ , що також відповідає нормативам. Однак,  $IMT < 20$  визначено у 3 (9,1%) жінок, 20-26 - у 27 (81,8%) жінок,  $IMT > 26$  спостерігався у 3 (9,1%) жінок.

Враховуючи суттєвий вплив на становлення репродуктивної функції та формування варикозної дилатації венозних колекторів тазу професійної діяльності, шкідливих факторів виробництва, стану навколишнього середовища, взаємовідносини систем організму, в нашому дослідженні ми провели ретельне вивчення анамнезу життя жінок досліджуваних груп, звертаючи особливу увагу на умови життя та праці, перенесені інфекційні та соматичні хвороби в дитячому віці, наявність алергічних проявів та ін.

Так, при аналізі соціального стану обстежених жінок було встановлено, що серед пацієток основної групи переважали студентки та робітниці - 22 (35,4%) та 16 (25,8%) відповідно, 14 (22,6%) жінок були службовками та 10 (16,2%) - домогосподарками, що вказує на підвищену питому вагу жінок з інтелектуальною диференціацією праці та психоемоційним і фізичним навантаженням. У жінок групи порівняння переважна група жінок була студентками - 24 (43,6%), службовки становили 16 (29,1%) жінок, робітниці - 9 (16,4%) та домогосподарки - 6 (10,9%). Серед жінок контрольної групи студентки становили 21,2%, службовки - 12,1%, домогосподарки - 60,6% та робітниці - 6,1%.

Аналізуючи умови праці встановлено, що у жінок з безпліддям та варикозним розширенням яєчникових вен має місце тривале статичне навантаження в вертикальному положенні та положенні сидячі, а саме в 12 (19,3%) та 16 (25,8%) випадках відповідно, підйом вантажів під час робочої зміни відмічали 9 (14,5%) жінок. При цьому тривалість денного навантаження у пацієток основної групи складав  $7,19 \pm 0,45$  годин, а стаж роботи  $8,07 \pm 1,41$  років. У групі порівняння лише 7 (12,7%) пацієток мали тривале статичне навантаження в вертикальному положенні, підйом вантажів - 3 (5,4%), тривалість денного навантаження в даній групі жінок становила  $4,23 \pm 0,32$  години та стаж роботи був лише  $3,12 \pm 1,2$  роки. В контрольній групі пацієток спостерігалися аналогічні показники - тільки 12,1% жінок мали тривале статичне навантаження в вертикальному положенні, 6,1% - у положенні сидячі, підйом вантажів - 6,1% (табл. 1).

Вивчення анамнестичних даних дозволило виявити високу частоту перенесених інфекційних захворювань дитячого віку у жінок з функціональним безпліддям як в групі з оваріокоцеле, так і без структурних змін венозних колекторів (табл. 2).

Так, переважна більшість жінок основної групи - 52 (83,9%) у дитячому та пубертатному віці перенесли інфекційні захворювання, що було приблизно однаково з жінками групи порівняння - 45 (81,8%), у той час як кількість жінок у контрольній групі становила 7 (21,2%).

**Таблиця 1.** Характеристика умов праці у жінок досліджуваних груп, абс.ч/ %.

Умови праці	Основна група (n=62)	Група порівняння (n=55)	Контрольна група (n=33)
Тривале вертикальне положення	12 /19,3%*	7/12,7%a	4/12,1
Тривале положення сидячи	16/25,8%*	9/16,4a	2/6,1
Підйом вантажів	9 /14,5%*	3/5,4%a	2/6,1
Тривалість денного навантаження, час	$7,19 \pm 0,45^*$	$4,23 \pm 0,32a$	$4,52 \pm 0,76$
Стаж роботи, роки	$8,07 \pm 1,41^*$	$3,12 \pm 1,2a$	$3,27 \pm 1,3$

**Примітки:** \* - основна група/контрольна група ( $p < 0,05$ ), а - основна група/група порівняння ( $p > 0,05$ ).

**Таблиця 2.** Структура дитячих інфекційних хвороб у жінок досліджуваних груп, абс.ч, %.

Захворювання	Група жінок					
	Основна група (n=62)		Група порівняння (n=55)		Контрольна група (n=33)	
	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
Кір	7	11,2*	5	9,1a	2	6,1
Вітряна віспа	11	17,7*	9	16,3a	3	9,1
Краснуха	4	6,4	3	5,4a	-	-
Скарлатина	2	3,2	2	3,6a	-	-
Епідемічний паротит	3	4,8	3	5,4a	-	-
Ангіна	41	66,1*	32	58,1a	3	9,1
Інфекційні захворювання	52	83,9*	45	81,8a	7	21,2

**Примітки:** \* - основна група/контрольна група  $p < 0,05$ , а - основна група/група порівняння  $p > 0,05$ .

Серед соматичної патології у жінок з функціональним безпліддям та оваріокоцеле в значному відсотку випадків мали місце захворювання серцево-судинної системи, а саме: варикозне розширення вен нижніх кінцівок - 32 (51,6%) пацієток, гіпертонічна хвороба - 12 (19,4%), геморої - 6 (9,7%), вегето-судинна дистонія - 28 (45,2%) та пролапс мітрального клапану - 9 (14,5%), що було статистично вірогідно більше ніж у жінок контрольної групи та у пацієток групи порівняння. Крім того, у пацієток основної групи спостерігалась значна кількість захворювань шлунково-кишкового тракту, а саме хронічний гастродуоденіт - 26 (41,9%) випадків, хронічний холецистит - 11 (17,7%), хронічний панкреатит - 10 (16,1%), що мало статистично вірогідну різницю показників проти жінок контрольної групи та статистично не відрізнялося від жінок групи порівняння, в яких спостерігалась аналогічна тенденція. Привернула увагу велика кількість захворювань внутрішніх органів запального генезу у жінок як основної групи так і групи порівняння. Так, у 12 (19,3%) та 11 (17,7%) жінок з безпліддям та варикозним розширенням яєч-

Таблиця 3. Структура соматичної патології у жінок досліджуваних груп.

Нозологія	Основна група (n=62)		Група порівняння (n=55)		Контрольна група (n=33)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Захворювання ССС:						
- Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	32	51,6*	12	21,8**	4	12,1
- Гіпертонічна хвороба	12	19,4*	11	20,0 <sup>a</sup>	2	6,1
- Геморой	6	9,7*	2	3,6**	1	3,1
- Вегето-судинна дистонія	28	45,2*	26	47,3 <sup>a</sup>	8	24,2
- Пропалс мітрального клапану	9	14,5	8	14,5 <sup>a</sup>	-	-
Захворювання ШКТ:						
- Хронічний холецистит	11	17,7*	9	16,4 <sup>a</sup>	3	9,1
- Хронічний гастродуоденіт	26	41,9*	23	41,8 <sup>a</sup>	5	15,2
- Хронічний панкреатит	10	16,1*	9	16,4 <sup>a</sup>	2	6,1
- Виразкова хвороба	5	8,1	4	7,3 <sup>a</sup>	-	-
- Жовчно-кам'яна хвороба	4	6,5	3	5,4 <sup>a</sup>	-	-
Захворювання сечовивідної системи:						
- Хронічний пієлонефрит	11	17,7	10	18,2 <sup>a</sup>	-	-
- Сечокам'яна хвороба	9	14,5*	8	14,5 <sup>a</sup>	3	9,1
- Хронічний цистит	7	11,3*	7	12,7 <sup>a</sup>	2	6,1
Обмінно-ендокринні порушення:						
- Ожиріння	3	4,8	2	3,6 <sup>a</sup>	-	-
- Патологія щитовидної залози	5	8,1*	3	5,4 <sup>a</sup>	2	6,1
Захворювання ЛОР органів:						
- Хронічний тонзиліт	12	19,3*	12	21,8 <sup>a</sup>	2	6,2
- Хронічний гайморит	11	17,7*	9	16,4 <sup>a</sup>		3,1
- Хронічний отит	7	11,3	5	9,1 <sup>a</sup>		-
Захворювання дихальних шляхів:						
- Хронічний бронхіт	15	24,1*	16	29,1 <sup>a</sup>	3	9,1
- Часті ГРВІ	19	30,6*	10	30,3 <sup>a</sup>	4	12,1
Алергічні прояви:						
- Побутова алергія	2	3,2	2	3,6	-	-
- Харчова алергія	4	6,4	3	5,6 <sup>a</sup>	2	6,1
- Медикаментозна алергія	6	9,7	5	8,9 <sup>a</sup>	-	-

**Примітки:** \* - основна група/контрольна група  $p < 0,05$ , <sup>a</sup> - основна група/група порівняння  $p > 0,05$ , \*\* - основна група/група порівняння  $p < 0,05$ .

никових вен діагностовано хронічний тонзиліт та гайморит відповідно, хронічний отит мав місце у 7 (11,3%) жінок основної групи, хронічний бронхіт спостерігався у 15 (24,1%) пацієнток з безпліддям та оваріокаваріоцеле, часті ГРВІ - у 19 (30,6%). У групі жінок з безпліддям без структурних змін яєчникових вен захворювання ЛОР органів мали місце в 27 (49,1%) випадках, захворювання органів дихання: в 16 (29,1%) - хронічний бронхіт, ГРВІ - 10 (30,3%). Серед обмінно-ендокринних порушень в основній групі жінок мало місце декілька випадків патології щитоподібної залози у вигляді дифузного нетоксичного зобу - 5 (8,1%), що було приблизно однаково з показниками в групі порівняння - 3 (5,4%) та контрольній групі - 2 (6,1%). 12 (19,3%) жінок основної групи та 10 (18,1%) жінок групи порівняння мали обтяжений алергологічний анамнез (табл. 3).

Аналізуючи статеву функцію жінок досліджуваних груп, звертали увагу на особливості статевого життя. Так, дебют статевого життя у жінок досліджуваних груп суттєво не відрізнявся: у пацієнток з безпліддям та варикозним розширенням оваріальних вен -  $18,3 \pm 1,14$  років, у жінок з безпліддям без структурних змін яє-

никових вен -  $18,1 \pm 1,21$  років і в групі контролю -  $17,9 \pm 1,28$  років. Усі жінки як основної групи так і групи порівняння мали регулярне статеве життя без використання засобів контрацепції, в контрольній групі також мали перевагу регулярні статеві відносини з використанням тих чи інших методів контрацепції, лише 6 (18,2%) жінок звертали увагу на нерегулярні статеві акти. 36 (58,1%) пацієнток з безпліддям та варикозом яєчникових вен не відчували оргазму, з них 20 (32,2%) скаржилися на диспареунію. У жінок з безпліддям без розширення оваріальних вен аноргазмія мала місце в 15 (27,3%) випадках, при цьому на диспареунію вказували тільки 5 (9,1%) жінок, що було статистично вірогідно менше, ніж у жінок основної групи. В контрольній групі тільки 6 (18,2%) жінок не мали оргазму під час статевого контакту та 2 (6,1%) відмічали його болючість. Щодо гінекологічного анамнезу, то основні гінекологічні захворювання у жінок досліджуваних груп представлені в таблиці 4.

При аналізі анамнестичних даних щодо структури гінекологічних захворювань у жінок з безпліддям як в групі з оваріокаваріоцеле, так і без структурних змін яєчникових вен звертає на себе увагу значний відсо-

**Таблиця 4.** Структура гінекологічної патології жінок досліджуваних груп.

Нозологія	Основна група (n=62)		Група порівняння (n=55)		Контрольна група (n=33)	
	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
Хронічний сальпінгоофорит	27	43,5*	23	41,8 <sup>a</sup>	2	6,3
Кольпіт, цервіцит, ерозія ш/матки	16	25,8*	14	25,5 <sup>a</sup>	2	6,3
Міома матки	5	8,1	5	9,1	-	-
Опущення статевих органів	10	16,1	5	9,1**	-	-
Кісти яєчників	14	22,6*	9	16,4**	1	3,1
Аномальні маткові кровотечі	19	30,6	13	25,5**	-	-
Апоплексія яєчника	14	22,6	12	21,8 <sup>a</sup>	-	-
Позаматкова вагітність	7	11,3	7	12,7 <sup>a</sup>	-	-

**Примітки:** \* - основна група/контрольна група  $p < 0,05$ , \*\* - основна група/група порівняння  $p < 0,05$ , <sup>a</sup> - основна група/група порівняння  $p > 0,05$ .

ток патології, переважно пов'язано з інфекційним чинником, а саме хронічний сальпінгоофорит має місце в анамнезі у 27 (43,5%) жінок основної групи та у 23 (41,8%) жінок групи порівняння, кольпіт, цервіцит - у 16 (25,8%) пацієток основної групи та у 14 (25,5%) пацієток групи порівняння, що дозволяє припустити, що одним з чинників порушень фолікулогенезу в активному репродуктивному віці можуть бути запальні захворювання геніталій. Крім цього, значна кількість жінок з безпліддям основної групи та групи порівняння скаржилася на наявність патології, пов'язаної з гормональним дисбалансом, а саме аномальних маткових кровотеч в анамнезі, однак у жінок основної групи цей показник був статистично вірогідно більший ніж у жінок групи порівняння - 19 (30,6%) та 13 (25,5%) випадків відповідно по групам. Щодо кіст яєчників, то у жінок з варикозним розширенням оваріальних вен та безпліддям цей показник склав 14 (22,6%) та у пацієток без дилатації яєчникових вен - 9 (16,4%). Міому матки діагностовано у 5 (8,1%) пацієток з безпліддям та оваріокоцеле та у 5 (9,1%) жінок без структурних змін оваріальних вен. Привертає увагу статистично вірогідно більший показник опущення статевих органів у жінок основної групи - 10 (16,1%) проти 5 (9,1%) жінок групи порівняння. У 14 (22,6%) жінок з безпліддям та варикозним розширенням оваріальних вен та у 12 (21,8%) жінок з безпліддям без структурних змін яєчникових вен мала місце апоплексія яєчника, у 7 (11,3%) та у 7 (12,7%) відповідно по групам - позаматкова вагітність.

### Висновки та перспективи подальших розробок

Встановлено, що у жінок з безпліддям та варикозним розширенням оваріальних вен мали місце факто-

ри, які можуть бути як чинниками в генезі оваріальної дисфункції, так і негативно впливати на венозну гемодинаміку малого тазу.

1. В основній групі має місце підвищена питома вага жінок з інтелектуальною диференціацією праці та психоемоційним і фізичним навантаженням. Суттєвий вплив факторів зовнішнього середовища, а саме умови праці та відпочинку, у жінок з функціональним безпліддям, може бути підґрунтям для формування дезадапційного синдрому з подальшим виникненням функціональних розладів репродуктивної системи у вигляді порушення процесів визрівання, функціонування фолікула та жовтого тіла. Крім того, умови праці із значним фізичним навантаженням опосередковано можуть мати негативний вплив на венозну гемодинаміку в малому тазу.

2. Жінки з функціональним безпліддям та оваріокоцеле мали високу частоту перенесених інфекційних захворювань дитячого віку - 83,9%. Саме на етапі формування та становлення репродуктивної функції дія інфекційного чинника може бути значущою у виникненні порушень повноцінного оогенезу в подальшому репродуктивному житті пацієток.

3. Привертає увагу велика кількість захворювань внутрішніх органів запального генезу у жінок як основної групи, так і групи порівняння при вивченні соматичного анамнезу: з боку ЛОР органів - 48,3%, органів дихання - 54,7%, сечостатевої системи - 43,5% та в структурі гінекологічних захворювань: запалення додатків - 43,5%, піхви та шийки матки - 25,8%, що дозволяє припустити, що чинниками порушень фолікулогенезу в активному репродуктивному віці можуть бути запальні захворювання геніталій.

4. Має місце вагомий відсоток дисгормональних порушень у вигляді аномальних маткових кровотеч в структурі гінекологічної патології у жінок з функціональним безпліддям та оваріокоцеле - 30,6%, проти пацієток з безпліддям без структурних змін яєчникових вен.

5. Пацієтки з безпліддям вірогідно частіше вказували на дисгармонію статевого життя 58,1%, які у пацієток з варикозним розширенням вен органів малого тазу супроводжувалося диспареунією - 32,2%, що дозволяє припустити роль хронічного стресу як фактора ризику виникнення оваріальної дисфункції, який поглиблюється також наявністю больового синдрому в нижніх відділах живота у жінок основної групи - 77,4%.

Отже, встановлений під час аналізу клінічної характеристики більш значущий відсоток гінекологічної патології ендокринного генезу у жінок з функціональним безпліддям та оваріокоцеле та наявність певної екстрагенітальної патології, що впливає на формування флестазу органів малого тазу в порівнянні з пацієтками з безпліддям без структурних змін оваріальних вен свідчить про вагоме значення венозної гемодинаміки в функціональних властивостях яєчника та спонукає на проведення подальшого досліджен-

ня ролі варикозного розширення венних колекторів тазу, зокрема оваріокаваріоцеле, в патогенезі оварі-

альної дисфункції з метою подальшої розробки методів лікувальної корекції.

### Список посилань

1. Вовк, І. Б. & Корнацька, А. Г. (2001). Корекція гормональних порушень при поєднаних формах неплідності. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*, 4, 117-119.
2. Веропотвелян, П. Н. & Авксентьев, О. О. (2009). Варикозная болезнь вен малого таза и ее комплексная терапия с применением венотоников и антиагрегантов. *Здоровье женщины*, 6(42), 136-139.
3. Лакно, И. В. (2009). Хроническая венозная недостаточность в практике гинеколога. *Здоровье женщины*, 7(43), 54-58.
4. Майоров, М. В. (2006). Варикозная болезнь вен малого таза. *Репродуктивное здоровье женщины*, 3(28), 51-53.
5. Михалевич, С. И. (2000). *Бесплодный брак. Диагностика женского бесплодия*. Практическое руководство по обследованию и диагностике: метод. рекомендации, 44.
6. Chilla, B. K., Knusel, P. R. & Zollikofer, Ch. L. (2006). Pelvic congestion syndrome. *Schweiz Rundsch. Med. Prax.*, 95(41), 1583-1588.
7. Chung, M. H. & Huh, C. Y. (2003). Comparison of treatments for pelvic congestion syndrome. *Tohoku. J. Exp. Med.*, 201(3), 131-138.
8. Coakley, F. V., Varghese, S. L. & Hricak, H. (1999). CT and MRI of pelvic varices in woman. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 23, 429-434.
9. Cordis, P. R., Eclavea, A., Buckley, P. J. & Yeager, T. D. (1998). Pelvic congestion syndrome: Early clinical results after transcatheter ovarian vein embolisation. *J. Vase. Surg.*, 28(5), 862-868.
10. Duncan, C. H. & Taylor, H. C. Jr. (1952). A psychosomatic study of pelvic congestion. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 64, 1-12.
11. Edwards, R. D., Robertson, I. R., & MacLean, A. B. (1993). Pelvic pain syndrome: successful treatment of a case by ovarian vein embolization. *Clin. Radiol.*, 47, 429-431.
12. Ellis, J. M. & Abbot, J. T. (1996). Unusual cause of abdominal pain: pelvic vein thrombosis in a non pregnant woman. *Annals of Emergency Medicine*, 27, 254-257.
14. Fassiadis, N. (2006). Treatment for pelvic congestion syndrome causing pelvic and vulvar varices. *Int. Angiol.*, 25(1), 1-3.

- Педіатрія, акушерство та гінекологія - Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 4, 117-119.
2. Veropotvelyan, P. N. & Avksentyev, O. O. (2009). Varikoznaya bolezn ven malogo taza i eye kompleksnaya terapiya s primeneniyem venotonikov i antiagregantov. [Varicose veins of the pelvis and its complex therapy with venotonic and antiplatelet agents]. *Здоровье женщины - Women's health*, 6(42), 136-139.
  3. Lakhno, I. V. (2009). Khronicheskaya venoznaya nedostatochnost v praktike ginekologa. [Chronic venous insufficiency in the practice of a gynecologist]. *Здоровье женщины - Women's health*, 7(43), 54-58.
  4. Mayorov, M. V. (2006). Varikoznaya bolezn ven malogo taza. [Varicose veins of the pelvis]. *Репродуктивное здоровье женщины - Reproductive Women's health*, 3(28), 51-53.
  5. Mikhalevich, S. I. (2000). *Besplodnyy brak. Diagnostika zhenskogo besplodiya*. Prakticheskoye rukovodstvo po obsledovaniyu i diagnostike: metod. rekomendatsii. [Infertile marriage. Diagnosis of female infertility: a practical guide to examination and diagnosis], 44.
  6. Chilla, B. K., Knusel, P. R. & Zollikofer, Ch. L. (2006). Pelvic congestion syndrome. *Schweiz Rundsch. Med. Prax.*, 95(41), 1583-1588.
  7. Chung, M. H. & Huh, C. Y. (2003). Comparison of treatments for pelvic congestion syndrome. *Tohoku. J. Exp. Med.*, 201(3), 131-138.
  8. Coakley, F. V., Varghese, S. L. & Hricak, H. (1999). CT and MRI of pelvic varices in woman. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 23, 429-434.
  9. Cordis, P. R., Eclavea, A., Buckley, P. J. & Yeager, T. D. (1998). Pelvic congestion syndrome: Early clinical results after transcatheter ovarian vein embolisation. *J. Vase. Surg.*, 28(5), 862-868.
  10. Duncan, C. H. & Taylor, H. C. Jr. (1952). A psychosomatic study of pelvic congestion. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 64, 1-12.
  11. Edwards, R. D., Robertson, I. R., & MacLean, A. B. (1993). Pelvic pain syndrome: successful treatment of a case by ovarian vein embolization. *Clin. Radiol.*, 47, 429-431.
  12. Ellis, J. M. & Abbot, J. T. (1996). Unusual cause of abdominal pain: pelvic vein thrombosis in a non pregnant woman. *Annals of Emergency Medicine*, 27, 254-257.
  14. Fassiadis, N. (2006). Treatment for pelvic congestion syndrome causing pelvic and vulvar varices. *Int. Angiol.*, 25(1), 1-3.

### References

1. Vovk, I. B. & Kornatska, A. H. (2001). Korektsiia hormonalnykh porushen pry poiednanykh formakh neplidnosti. [Correction of hormonal disorders with combined forms of infertility].

**Астахова Е.В.**

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ И ОВАРИОКАВАРИОЦЕЛЕ

**Аннотация.** Для максимально эффективной борьбы с бесплодием необходимо знать наиболее распространенные причины этого состояния. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные этиологическим факторам и патогенетическим аспектам бесплодия, отсутствие комплексного анализа причин возникновения дисфункции яичников и точного диагноза приводит к полипрагмазии гормональных препаратов и низкой их эффективности. Одним из мало известных и плохо изученных факторов является тазовое венозное многокровие, в частности варикозное расширение вен яичников. Нарушению венозного кровообращения в органах малого таза принадлежит важная роль в структуре гинекологической патологии, в частности в развитии овариальной дисфункции. Кроме этого, высокая частота экстрагенитальной патологии, вторичные полисистемные функциональные нарушения, сопутствующие инфекционные заболевания репродуктивной системы, полиморбидность с нередким присоединением синдрома "взаимного отягощения" значительно усложняют решение проблемы бесплодия в современной гинекологии. Итак, целью нашего исследования стал анализ клинической характеристики женщин с функциональным бесплодием и оваріокаваріоцеле, а именно особенности анамнеза жизни, гинекологического и соматического анамнеза, изучение которых позволяет оценить и определить факторы риска, возможные причины возникновения и формирования бесплодия на фоне варикозного расширения гонадных вен. В основной группе женщин имеет место повышенный удельный вес женщин с интеллектуальной дифференциацией труда и психоэмоциональным и физическим нагрузкам, может быть основой для формирования дезадаптационных синдрома. Кроме того,



условия труда со значительными физическими нагрузками косвенно могут оказать негативное влияние на венозную гемодинамику в малом тазу. Женщины с функциональным бесплодием и овариовариоцеле имели высокую частоту перенесенных инфекционных заболеваний детского возраста - 83,9%. Именно на этапе формирования и становления репродуктивной функции действие инфекционного фактора может быть значимой в возникновении нарушений полноценного оогенеза в дальнейшем репродуктивном жизни пациенток. Обращает внимание большое количество заболеваний внутренних органов воспалительного генеза у женщин как основной группы, так и группы сравнения при изучении соматического анамнеза: со стороны ЛОР органов - 48,3%, органов дыхания - 54,7%, мочеполовой системы - 43,5% и в структуре гинекологических заболеваний: воспаления придатков - 43,5%, влагалища и шейки матки - 25,8%, что позволяет предположить, что факторами нарушений фолликулогенеза в активном репродуктивном возрасте могут быть воспалительные заболевания гениталий. Имеет место значительный процент дисгормональных нарушений в виде аномальных маточных кровотечений в структуре гинекологической патологии у женщин с функциональным бесплодием и овариовариоцеле (30,6%), против пациенток с бесплодием без структурных изменений яичниковых вен. Пациентки с бесплодием достоверно чаще указывали на дисгармонию половой жизни (58,1%), которые у пациенток с варикозным расширением вен органов малого таза сопровождалось диспареунией (32,2%), что позволяет предположить роль хронического стресса как фактора риска возникновения овариальной дисфункции, который углубляется также наличием болевого синдрома в нижних отделах живота у женщин основной группы (77,4%). Итак, у женщин с бесплодием и варикозным расширением овариальных вен имели место факторы, которые могут быть как факторами в генезисе овариальной дисфункции, так и негативно влиять на венозную гемодинамику малого таза.

**Ключевые слова:** бесплодие, овариовариоцеле, клиническая характеристика, гинекологический, соматический анамнез.

**Astakhova O.V.**

#### **CLINICAL CHARACTERISTICS OF WOMEN WITH INFERTILITY AND OVARICOVARICOCELE**

**Annotation.** *Despite numerous studies devoted to the etiological factors and pathogenetic aspects of infertility, the lack of a comprehensive analysis of the causes of ovarian dysfunction and the exact diagnosis leads to the polypharmacy of hormonal drugs and their low effectiveness. One of the less well known and poorly studied factors is pelvic venous complications, including varicose veins of the ovaries. Violation of venous circulation in the pelvic organs plays a significant role in the structure of gynecological pathology, particularly in the development of ovarian dysfunction. The purpose of our study was to analyze the clinical characteristics of women with functional infertility and ovaricovaricocele, namely the features of anamnesis of life, gynecological and somatic anamnesis, the study of which allows to assess and determine the risk factors, possible causes of ovarian dysfunction and the formation of varicose veins. To solve the goals and objectives, were prospectively examined and divided into 2 groups for the comparative analysis 117 pregnant women of reproductive age (21-44 years old) with functional infertility: the main group was 62 women with infertility and varicose veins in the ovaries; comparison group has 55 women with infertility without varicose veins. Patients were examined by a specially designed questionnaire, which included the results of gynecological and somatic anamnesis, anamnesis of life. In the main group of women there is an increased proportion of women with intellectual differentiation of labor and psycho-emotional and physical activity, which may be the basis for the formation of maladaptation syndrome with the subsequent occurrence of functional disorders of the reproductive system. In addition, conditions of work with considerable physical activity can indirectly have a negative effect on venous hemodynamics in the small pelvis. Women with functional infertility and ovaricovaricocele had a high incidence of infectious diseases in childhood - 83.9%. It is precisely at the stage of formation of reproductive function that the action of an infectious factor can be significant in the occurrence of violations of complete oogenesis in the subsequent reproductive life of patients. Attention is drawn to the large number of inflammatory diseases of the internal organs in women as the main group and the comparison group in the study of the somatic anamnesis: from the otolaryngologic organs - 48.3%, respiratory organs - 54.7%, genitourinary system - 43.5% and in the structure of gynecological diseases: inflammation of ovaries - 43.5%, vagina and cervix - 25.8%, suggesting that factors of violations of folliculogenesis in active reproductive age may be inflammatory diseases of the genitals. There is a significant percentage of dyshormonal abnormalities in the form of abnormal uterine bleeding in the structure of gynecological pathology in women with functional infertility and ovaricovaricocele (30.6%) against patients with infertility without structural changes in ovarian veins. Patients with infertility are more likely to point out dysgharmony of sexual life (58.1%), which in patients with varicose veins in the pelvic organs was accompanied by dyspareunia (32.2%), suggesting the role of chronic stress as a risk factor for ovarian dysfunction, which is also exacerbated by the presence pain of syndrome in the lower abdomen in women of the main group (77.4%). The more significant percentage of gynecological pathology of endocrine genesis in women with functional infertility and ovaricovaricocele and the presence of certain extragenital pathology, which affects the formation of pelvic pelvic flooring in comparison with patients with infertility without structural changes in ovarian veins, is established during the analysis of the clinical characteristics of the significant percentage of venous hemodynamics in the functional properties of the ovary and induces further investigation of the role of varicose veins of the pelvic reservoirs, in particular ovaricovaricocele, in the pathogenesis of ovarian dysfunction in order to further develop the methods of therapeutic correction.*

**Keywords:** *infertility, ovaricovaricocele, clinical characteristics, somatic, gynecological history.*

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-12

УДК: 617.51:617.53-006-089

## ШКІРНО-М'ЯЗОВИЙ КЛАПОТЬ ВЕЛИКОГО ГРУДНОГО М'ЯЗА У ПЛАСТИЧНОМУ ЗАКРИТТІ ФАРИНГОСТОМ

Кравець О.В.<sup>1</sup>, Феджага І.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний інститут раку (вул. Ломоносова 33/43, м. Київ, Україна, 03022),

<sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, Україна, 21000)

Відповідальний за листування:  
e-mail: fedzhaga07@gmail.com

Статтю отримано 25 грудня 2017 р.; прийнято до друку 1 лютого 2018 р.

**Анотація.** Рак гортані і гортаноглотки становить 1,5-3,8% від усіх злоякісних новоутворень, та становить більше половини всіх злоякісних новоутворень ЛОР-органів у структурі онкологічної захворюваності в Україні. З них більше 60% зустрічаються на III-IV стадіях. Місцеве поширення раку гортані та гортаноглотки є показом до ларингектомії і резекції гортаноглотки, залежно від ступеня ураження, а у випадку наявності метастазів у регіонах лімфовузлах може бути поєднане з одно- або двобічною радикальною чи функціональною дисекцією шиї. Неспроможність швів глотки після ларингектомії призводить до утворення глоткових норниць, нагноєння післяопераційних ран, некрозу шкіри та утворення фарингостом. У пластичному закритті фарингостом використовуються регіональні шкірні, шкірно-фасціальні та шкірно-м'язеві клапті, серед яких найпоширенішим є клапоть великого м'яза. Перевагами клаптя є легкість забору, великий обсяг пластичного матеріалу, постійність судинної ніжки, надійність та короткий час роботи. Наш досвід використання вільного та регіонального клаптя дозволяє припустити, що клапоть великого грудного м'яза може використовуватися не тільки, як "рятівний клапоть", але також, як перший вибір у певних клінічних ситуаціях. У статті подані власні результати застосування шкірно-м'язевого клаптя великого грудного м'яза у пластичному закритті фарингостом 72 пацієнтів. Вік пацієнтів коливався від 41 до 74 років. Всі пацієнти (100%) мали гістологічно підтверджений плоскоклітинний рак різного ступеня диференціювання. Залежно від поширення ракового процесу, III стадія (T3N0-1M0) діагностована у 47 (65,2%), IV стадія (T3N2-3M0, T4N0-3M0) у 25 (34,8%) хворих. Рак гортані діагностовано у 52 (72,2%), гортаноглотки - у 20 (27,8%) хворих. Пластичне закриття фарингостоми проводилося через 2-3 місяці після ларингектомії, після зменшення запалення в післяопераційній рані та утворення чіткого краю фарингостоми. Хірургічне втручання проводилося двома бригадами - одна бригада проводила висічення шкірно-м'язевого клаптя, а інша - проводила виділення стінки глотки в м'яких тканинах шиї, після чого клапоть через тунель проводили до країв фарингостоми і проводили підшивання шкірної частини клаптя до слизової фарингостоми. Оцінка функції проводилась за шкалою функціонування для хворих на рак голови та шиї PSS-HN (Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients). Тотальний некроз лоскута спостерігався у 2 хворих (2,7%), цим пацієнтам проведені повторні оперативні втручання із задовільними результатами із висіченням клаптя на іншій стороні. Частковий некроз клаптя - у 6 (8,3%) пацієнтів. Стенозування глотки на рівні нижнього краю фіксації лоскута спостерігалось у 3 (4,1%) пацієнтів, у 4 пацієнтів спостерігалось нагноєння післяопераційної рани в ділянці висічення лоскута, яке не призвело до неспроможності швів в ділянці фарингостоми. У абсолютній більшості хворих (70 із 72) за допомогою шкірно-м'язевого клаптя великого грудного м'яза проведено успішне пластичне закриття фарингостоми. Досліджений функціональний статус пацієнтів за шкалою PSS-HN показав значне покращення і розширення дієти з 30 до 90-100 балів за рахунок переведення пацієнтів із зондового харчування до звичного вживання їжі. Можливість публічного вживання їжі покращилась із 25 до 100 балів. Операція пластичного закриття фарингостоми не збільшила зрозумілість мови пацієнтів, але створила анатомічні передумови для розвитку псевдоголосу та голосового протезування. Отже, використання шкірно-м'язевого клаптя великого грудного м'яза дозволяє досягнути задовільних хірургічних та функціональних результатів.

**Ключові слова:** ларингектомія, гортаноглотка, реконструкція, закриття дефектів глотки.

### Вступ

У структурі онкологічної захворюваності в Україні рак гортані та гортанної частини глотки складає 1,5-3,8% від усіх злоякісних новоутворень, складаючи більше половини всіх ЛОР-онкологічних хворих. Серед них, на момент встановлення діагнозу більше 60% виявляються у III-IV стадіях [1, 2, 3]. У даний час загально прийнятим методом лікування таких хворих є комбінований, що включає поєднання хірургічного лікування з променевою або хіміотерапією. Місцево поширений гортані і гортанної частини глотки є показанням до виконання ларингектомії та резекції гортаноглотки, в залежності від обсягу ураження, які при наявності регіонарних метастазів можуть бути поєднані з одно- чи двобічними радикальними або функціональними шийними дисекціями. Ен-

догенна інтоксикація, гіпоксія внаслідок наростання стенозу гортані, зниження маси тіла та зміни в обміні речовин пов'язані з дисфагією, гіперкоагуляція та порушення мікроциркуляції, супутня серцева патологія, зміни в тканинах шиї внаслідок променевої та хіміотерапії - найчастіші причини неспроможності швів глотки після ларингектомії [1], яка в подальшому призводить до формування глоткових норниць, нагноєння післяопераційних ран, некрозу шкірних клаптів та формування фарингостом [1]. Ці ж фактори, а також виражені рубцеві зміни в тканинах шиї нерідко є причиною невдач при використанні місцевих тканин в пластичному закритті фарингостом. Тому все частіше, у вирішенні проблеми пластичного закриття фарингостом застосовуються регіонарні шкірно-

фасціальні та шкірно-м'язеві клапті, серед яких найбільш часто застосовуваним є клапоть великого грудного м'яза.

Шкірно-м'язовий клапоть великого грудного м'яза був детально описаний S. Ariyan у 1979 році та протягом трьох наступних десятиліть використовувався як "робоча конячка" для заміщення дефектів голови та шиї [3]. Перевагами клаптя є легкість забору, великий об'єм пластичного матеріалу, постійність судинної "ніжки", надійність та короткий час роботи. До його недоліків слід віднести деформацію грудної стінки та обмежену дугу ротації. Розвиток мікросудинної техніки та широке використання вільних аутотрансплантатів у останні десятиліття значно обмежили використання клаптя великого грудного м'яза. Схоже, що роль шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза змістилась з "робочої конячки" до "рятівного клаптя" у випадках невдалої реконструкції мікрохірургічним аутотрансплантатом [4, 5, 6]. Клапоть також застосовується при наявних протипоказаннях до використання вільних комплексів тканин [6].

Проте, наш досвід застосування вільних та регіонарних клаптів свідчить, що шкірно-м'язовий клапоть великого грудного м'яза може бути використаний не лише як "рятівний клапоть", а й як перший вибір у певних клінічних ситуаціях. На нашу думку пластичне заміщення великих фарингостом, коли практично відсутня передня стінка гортаноглотки та коли необхідний одночасний захист магістральних судин шиї, є саме тими клінічними ситуаціями, де клапоть великого грудного м'яза може бути обрано у якості першого вибору.

Метою дослідження був аналіз результатів пластичного закриття фарингостом шкірно-м'язовим клаптем великого грудного м'яза.

### Матеріали та методи

У дослідження включено 72 пацієнта на рак гортані та гортанної частини глотки, що знаходились на лікуванні у відділенні пухлин голови та шиї Національного інституту раку та Черкаського обласного онкологічного диспансеру у період з 2012-2017 рр., усі пацієнти були чоловіками. Вік пацієнтів коливався від 41 до 74 років. У всіх пацієнтів (100%) гістологічно підтверджений плоско-клітинний рак різного ступеня диференціювання. В залежності від розповсюдження ракового процесу III стадію (Т3N0-1M0) стадію діагностовано у 47 (65,2%), IV стадію (Т3N2-3M0, Т4N0-3M0) - у 25 (34,8%) пацієнтів. Рак гортані встановлено у 52 (72,2%), рак гортанної частини глотки - у 20 (27,8%) хворих. Комбіноване лікування було проведене у 62 хворих (86,1%), лише оперативне лікування у 10 (13,9%) хворих. Серед групи пацієнтів з комбінованим лікуванням переважали пацієнти з передопераційною променевою терапією - 41 (66,1%) та сумарна вогнищева доза (СВД) - 58-65 Грей, та хіміо-променевою терапією - 21 пацієнт (33,9%) СВД - 40-62 Грей поєднаною передопераційним застосуванням препаратів платини та таксанів.

Пластичне закриття фарингостом проводили через



Рис. 1. Висічений шкірно-м'язевий клапоть великого грудного м'яза.



Рис. 2. Підшивання шкірної частини клаптя до краю фарингостоми.

2-3 місці після ларингектомії, після зменшення запальних явищ в післяопераційній рані та чіткого формування країв фарингостоми. Оперативні втручання проводили двома бригадами - одна бригада проводила висічення шкірно-м'язового клаптя (рис. 1), а інша проводила виділення стінки глотки в м'яких тканинах



Рис. 3. Висічений і вкладений клапоть на стороні проведення дисекції для захисту магістральних судин.

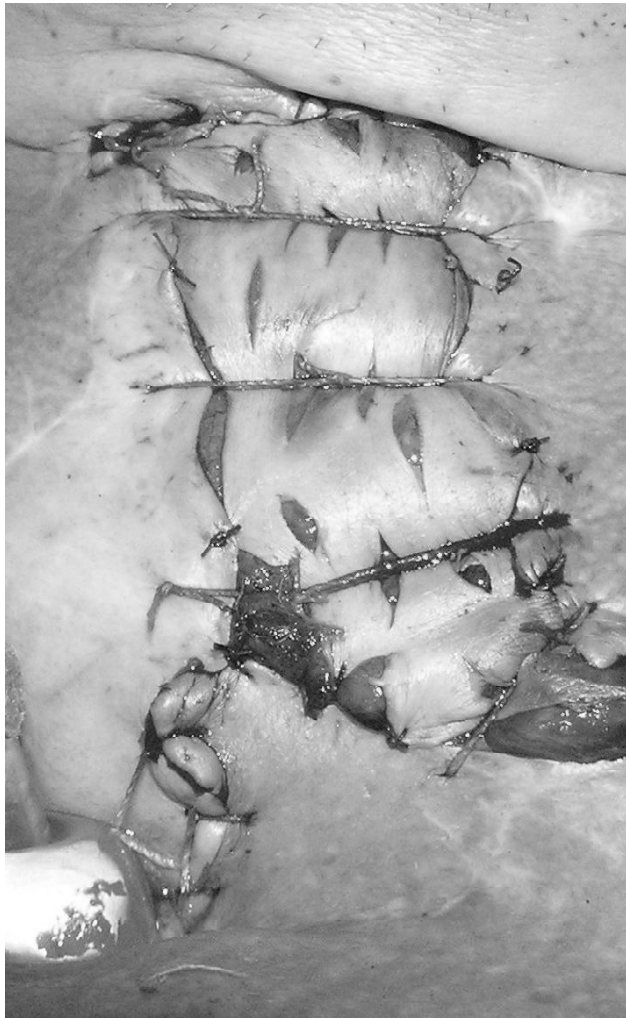


Рис. 4. Вкритий смужками епідермісу шкірно-м'язевий клапоть по завершенні операції.

шиї, після чого проводили підшивання шкірної частини клаптя до країв фарингостоми (рис. 2), та ушивання країв шкіри в місці висічення клаптя на грудній стінці. Якщо у

пацієнтів під час ларингектомії проводились шийні дисекції, а в післяопераційному періоді виникали некрози шкірних клаптів, то висічення клаптя проводили на стороні проведення дисекції для захисту магістральних судин (рис. 3) від арозивної дії слини у випадку неспроможності швів під час закриття фарингостоми. Краї шкірної рани на шиї фіксували капроновими лігатурами, не зводячи шкірні краї рани для запобігання порушення мікроциркуляції в тканинах клаптя. Між утримуючими лігатурами укладали смужки епідермісу товщиною 0,3 мм, попередньо зрізані дерматомом на шкірі передньої черевної стінки або передньої поверхні стегна (рис. 4). Пацієнтам проводилось зондове харчування протягом 2 тижнів до повного загоєння післяопераційної рани.

Вивчали післяопераційні ускладнення, функціональний статус, ускладнення у донорській ділянці. Оцінка функції проводилась за шкалою функціонування для хворих на рак голови та шиї PSS-HN (Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients).

### Результати. Обговорення

Із 72 прооперованих пацієнтів тотальний некроз лоскута спостерігався у 2 хворих (2,7%), яким оперативні втручання проводились одним із перших, на етапі освоєння хірургічної техніки висічення клаптя. Цим пацієнтам проведені повторні оперативні втручання із задовільними результатами із висіченням клаптя на іншій стороні. Частковий некроз клаптя спостерігався у 6 (8,3%) пацієнтів. У цих хворих протягом 4-5 тижнів спостерігалось повне загоєння післяопераційної рани, яке не потребувало додаткових оперативних втручань. Таким чином у абсолютній більшості хворих (70 із 72) за допомогою шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза вдалося провести пластичне закриття фарингостоми. Стенозування глотки на рівні нижнього краю фіксації лоскута спостерігалось у 3 (4,1%) пацієнтів, яким через 3-4 місяці проводилося бужування, при якому вдалося покращити прохідність глотки до зникнення симптомів дисфагії. У 4 пацієнтів спостерігалось нагноєння післяопераційної рани в ділянці висічення лоскута, яке не призвело до неспроможності швів в ділянці фарингостоми.

Досліджений функціональний статус пацієнтів за шкалою PSS-HN показав значне покращення і розширення дієти з 30 до 90-100 балів за рахунок переведення пацієнтів із зондового харчування до звичного вживання їжі. Можливість публічного вживання їжі покращилась із 25 до 100 балів. Операція пластичного закриття фарингостоми не збільшила зрозумілості мови пацієнтів, але створила анатомічні передумови для розвитку псевдоголосу та голосового протезування.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проблема пластичного закриття фарингостом продовжує залишатися актуальною, у зв'язку із чим у її вирішенні застосовуються різні методики - закриття

фарингостоми променевим клаптом передпліччя або клаптом передньо-латеральної поверхні стегна із застосуванням мікрохірургії, застосування вісцеральних лоскутів, які включають товсту або тонку кишку, використання клаптя надключичної артерії.

Серед відомих методик застосування шкірно-м'язового клаптя великого грудного м'яза є технічно од-

ним із найбільш простих методів, який дозволяє досягати задовільних хірургічних та функціональних результатів, при значно меншій тривалості операції, не потребує освоєння мікрохірургічної техніки та наявності відповідного обладнання, у зв'язку із чим рекомендується як метод першого вибору у пластичному закритті фарингостом.

### Список посилань

1. Галай, О. О., Білинський, Б. Т., Лукавецький, О. В. & Карп, С. Ю. (2016). *Фарингостома як поліетиологічне ускладнення раку гортані та глотки*. XIII з'їзд онкологів та радіологів України, Матеріали з'їзду. Український радіологічний журнал, Додаток 1, 22.
2. Лукач, Е. В., Сержко, Ю. О., Клочков, Є. І., Діхтярук, В. Я., Стрешак, В.В. & Цимбалюк, Є. І. (2016). *Підвищення ефективності діагностики та хірургічного лікування хворих на рак гортані і глотки*. XIII з'їзд онкологів та радіологів України, Матеріали з'їзду. Український радіологічний журнал, Додаток 1, 25.
3. Федоренко, З. П., Михайлович, Ю. В., Гулак, Л. О., Михайлович, Ю. Й., Горох, Є. Л., Рижов, А. Ю. & Куценко, Л. Б. (2017). *Рак в Україні, 2015-2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби*. *Бюл. Нац. канцерреєстру України*, 18, 130.
4. Ariyan, S. (1979). The pectoralis major myocutaneous flap. A versatile flap in the head and neck. *Plast. Reconstr. Surg.*, 63, 73-81.
5. Avery C., Crank S., Neal C., Hayter, J. P. & Elton, C. (2010). The use of the pectoralis major flap for advanced and recurrent head and neck malignancy in the medically compromised patient. *Oral oncology*, 46(5), 829-833.
6. Kekatpure, V., Trivedi, N., Manjula, B. V. & Kuriakose, M. A. (2012). Pectoralis major flap for head and neck reconstruction in era of free flaps. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 41(4), 453-457.

### References

1. Halai, O. O., Bilynskiy, B. T., Lukavetskiy, O. V. & Karp, S. Yu. (2016). *Faryngostoma yak polietiologichne uskladnennia raku hortani ta hlotky*. XIII zid onkolohiv ta radiolohiv Ukrainy, Materialy zizdu. [*Pharyngostomas as a polyethiological*

*complication of larynx and pharyngeal cancer*. XIII Congress of Oncologists and Radiologists of Ukraine, Materials of the Congress]. *Ukrainskyi radiolohichnyi zhurnal - Ukrainian Radiological Journal*, Supl., 1, 22.

2. Lukach, E. V., Serezhko, Yu. O., Klochkov, Ye. I., Dikhtiaruk, V. Ya., Strezhak, V. V. & Tymbaliuk, Ye. I. (2016). *Pidvyschennia efektyvnosti diahnostryky ta khirurhichnoho likuvannia khvorykh na rak hortani i hlotky*. XIII zid onkolohiv ta radiolohiv Ukrainy, Materialy zizdu. [*Increase the efficiency of diagnosis and surgical treatment of patients with laryngeal and pharyngeal cancer*. XIII Congress of Oncologists and Radiologists of Ukraine, Materials of the Congress]. *Ukrainskyi radiolohichnyi zhurnal - Ukrainian Radiological Journal*, Supl., 1, 25.
3. Fedorenko, Z. P., Mykhailovych, Yu. V., Hulak, L. O., Mykhailovych, Yu. Y., Horokh, Ye. L., Ryzhov, A. Yu. & Kutsenko, L. B. (2017). *Rak v Ukraini, 2015-2016. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkolohichnoi sluzhby*. [*Cancer in Ukraine, 2015-2016. Incidence, mortality, indicators of the oncological service*]. *Biul. Nats. kantserreiestru Ukrainy - Bull. National Chancery register of Ukraine*, 18, 130.
4. Ariyan, S. (1979). The pectoralis major myocutaneous flap. A versatile flap in the head and neck. *Plast. Reconstr. Surg.*, 63, 73-81.
5. Avery C., Crank S., Neal C., Hayter, J. P. & Elton, C. (2010). The use of the pectoralis major flap for advanced and recurrent head and neck malignancy in the medically compromised patient. *Oral oncology*, 46(5), 829-833.
6. Kekatpure, V., Trivedi, N., Manjula, B. V. & Kuriakose, M. A. (2012). Pectoralis major flap for head and neck reconstruction in era of free flaps. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 41(4), 453-457.

**Кравець О.В., Феджага І.П.**

### КОЖНО-МЫШЕЧНЫЙ ЛОСКУТ БОЛЬШОЙ ГРУДНОЙ МЫШЦЫ В ПЛАСТИЧЕСКОМ ЗАКРЫТИИ ФАРИНГОСТОМ

**Аннотация.** Рак гортани и гортаноглотки составляет 1,5-3,8% от всех злокачественных новообразований, и составляет более половины всех злокачественных новообразований ЛОР-органов в структуре онкологической заболеваемости в Украине. Из них более 60% встречаются на III-IV стадиях. Местное распространение рака гортани и гортаноглотки является показанием к ларингэктомии и резекции гортаноглотки, в зависимости от степени поражения, а в случае наличия метастазов в регионах лимфоузлах может быть сопряжено с одно- или двусторонней радикальной или функциональной диссекции шеи. Несостоятельность швов глотки после ларингэктомии приводит к образованию глоточных свищей, нагноению послеоперационных ран, некрозу кожи и образованию фарингостом. В пластическом закрытии фарингостом используются региональные кожные, кожно-фасциальные и кожно-мышечные лоскуты, среди которых самым распространенным является лоскут большой грудной мышцы. Преимуществами лоскута является легкость забора, большой объем пластического материала, постоянство сосудистой ножки, надежность и короткое время работы. Наш опыт использования свободного и регионального лоскута позволяет предположить, что лоскут большой грудной мышцы может использоваться не только как "спасительный лоскут", но также, как первый выбор в определенных клинических ситуациях. В статье представлены собственные результаты применения кожно-мышечного лоскута большой грудной мышцы в пластическом закрытии фарингостом 72 пациентов. Возраст пациентов колебался от 41 до 74 лет. Все пациенты (100%) имели гистологически подтвержденный плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. В зависимости от распространения ракового процесса, III стадия (T3N0-1M0) диагностирована у 47 (65,2%), IV стадия (T3N2-3M0, T4N0-3M0) у 25 (34,8%) больных. Рак гортани диагностирован у 52 (72,2%), гортаноглотки - у 20 (27,8%) больных. Пластическое закрытие фарингостомы проводилось через 2-3 месяца после ларингэктомии, после уменьшения воспаления в послеоперационной ране и образования четкого края фарингостомы. Хирургическое вмешательство проводилось двумя бригадами - одна

бригада проводила иссечение кожно-мышечного лоскута, а другая - проводила выделения стенки глотки в мягких тканях шеи, после чего лоскут через туннель проводили к краям фарингостомы и фиксировали кожную часть лоскута к слизистой фарингостомы. Оценка функции проводилась по шкале функционирования для больных раком головы и шеи PSS-HN (Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients). Тотальный некроз лоскута наблюдался у 2 больных (2,7%), этим пациентам проведены повторные оперативные вмешательства с удовлетворительными результатами с иссечением лоскута на другой стороне. Частичный некроз лоскута - у 6 (8,3%) пациентов. Стенозирование глотки на уровне нижнего края фиксации лоскута наблюдалось у 3 (4,1%) пациентов, у 4 пациентов наблюдалось нагноение послеоперационной раны в области иссечения лоскута, не привело к несостоятельности швов в области фарингостомы. У абсолютного большинства больных (70 из 72) с помощью кожно-мышечного лоскута большой грудной мышцы проведено успешное пластическое закрытие фарингостомы. Исследован функциональный статус пациентов по шкале PSS-HN показал значительное улучшение и расширение диеты с 30 до 90-100 баллов за счет перевода пациентов с зондового питания к привычному приему пищи. Возможность публичного питания улучшилась с 25 до 100 баллов. Операция пластического закрытия фарингостомы не увеличил понятность речи пациентов, но создала анатомические предпосылки для развития псевдоголоса и голосового протезирования. Таким образом, использование кожно-мышечного лоскута большой грудной мышцы позволяет достичь удовлетворительных хирургических и функциональных результатов.

**Ключевые слова:** ларингэктомия, гортаноглотка, реконструкция, закрытие дефектов глотки.

**Kravets O.V., Fedzhaga I.P.**

#### **SKIN-MUSCULAR FLAP OF MAJOR PECTORALIS MUSCLE IN PHARYNGOSTOMAS PLASTIC CLOSURE**

**Annotation.** Laryngeal and hypopharyngeal cancer accounts for 1.5-3.8% of all malignant neoplasms, accounting for more than half of all ENT-cancer patients in the structure of oncological morbidity in Ukraine. Among them more than 60% are found in III-IV stages. Locally diffused larynx and hypopharynx cancer are indications for laryngectomy and resection of the hypopharynx, depending on the extent of the lesion that, in the presence of regional metastases, can be combined with one-or two-way radical or functional neck dissection. Failure to suture the hypopharynx after laryngectomy further leads to the formation of pharyngeal fistulas, suppurations of postoperative wounds, necrosis of the skin and the formation of pharyngostomas. In the plastic closure of the pharyngostomas, regional skin, and facial, and skin-muscle flaps are used, among which the most common is the large chest muscle. The advantages of the flap are the ease of fence, the large volume of plastic material, stability of a "vascular leg", reliability and short operating time. Our experience with the use of free and regional flap suggests that the musculo-skeletal system of the large chest muscle can be used not only as a "rescue swaddle", but also, as a first choice in certain clinical situations. 72 patients with laryngeal and hypopharyngeal cancer were included to the study. The age of patients ranged from 41 to 74 years. All patients (100%) had histologically confirmed flat-cell carcinoma of varying degrees of differentiation. Depending on the spread of the cancer process, stage III (T3N0-1M0) was diagnosed in 47 (65.2%), stage IV (T3N2-3M0, T4N0-3M0) in 25 (34.8%) patients. Laryngeal cancer is found in 52 (72.2%), hypopharyngeal - in 20 (27.8%) patients. Plastic closure of pharyngostomas was carried out after 2-3 months after laryngectomy, after reduction of inflammation in postoperative wound and clear formation of pharyngostoma edges. The surgical intervention was carried out by two brigades - one brigade carried out the excision of the skin muscle flap, while the other one carried out the removal of the throat wall in the soft tissues of the neck, and then the sheathing of the skin part of the flap was carried out to the edges of the pharyngostomas, and the stitching of the edges of the skin at the point of excision of the flap on the chest wall. The evaluation of the function was performed on the scale of functioning for head and neck cancer patients, PSS-HN (Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients). The total necrosis of the flap was observed in 2 patients (2.7%) among 72, that were operated as one of the first, at the stage of development of the surgical technique. Partial flap necrosis was observed in 6 (8.3%) patients. Thus, the plastic closure of pharyngostomas with the help of the skin-mimetic flap of the big chest muscle was successful in the vast majority of patients (70 out of 72). The investigation of the functional status of patients on the PSS-HN scale showed a significant improvement and expansion of the diet from 30 to 90-100 points due to the transfer of patients from probe to usual food intake. The public eating habits improved from 25 to 100 points. The operation of the plastic closure of pharyngostomas did not increase the clarity of the language of patients, but created the anatomical conditions for the development of pseudo-voice and vocal prosthesis. So, the using of the skin-muscular flap of major pectoralis muscle in pharyngostomas plastic closure allows achieving satisfactory surgical and functional results.

**Keywords:** laryngectomy, hypopharynx, reconstruction, closure of hypopharyngeal defects.

---

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-13

УДК: 616[08-039.71+053.5].314-002:612.392.69

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РЕМІНЕРАЛІЗУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ ІЗ ВИСОКИМ СТУПЕНЕМ ІНТЕНСИВНОСТІ КАРІЄСУ ЗУБІВ

Руда І.В., Дудік О.П., Чугу Т.В., Рудий Ю.Й.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: ivruda2017@gmail.com

Статтю отримано 27 грудня 2017 р.; прийнято до друку 26 січня 2018 р.

**Анотація.** Метою нашого дослідження було визначення інтенсивності карієсу зубів і рівня гігієни порожнини рота у хлопчиків і дівчаток в залежності від віку та проведення ремінералізуючої терапії у обстежуваній групі дітей з ціллю профілактики карієсу зубів. Дослідження проводилося при інформованій згоді батьків або осіб, що супроводжували дітей. Нами було проведено стоматологічне обстеження 60 школярів молодших класів м. Вінниці віком 6-8 років, яких було розділено на рівномірні дві групи, по 30 чоловік, яким була проведена ремінералізуюча терапія твердих тканин зубів здійснювалася з використанням препарату "Bifluorid 10" VOCO (Germany). У статті представлено клінічне обґрунтування високої ефективності профілактичної ремінералізуючої терапії твердих тканин зубів у дітей 6-8 років. Оцінюючи гігієнічний стан порожнини рота за результатами первинного огляду у досліджуваних дітей, було з'ясовано, що середнє значення індексу гігієни індексу Федорова-Володкіної становило: в основній 2,3±0,16 та 2,31±0,13 балів - у контрольній групах, що свідчить про незадовільний рівень гігієни в обох групах. Карієс було діагностовано у 100% випадках серед обстежених дітей, показники інтенсивності карієсу КПВ+кп відповідали 5,57±1,04 в основній групі та 5,73±0,95 - в контрольній. Інтенсивність забарвлення ТЕР-тесту при базовому огляді становила в основній групі - 3,88±0,75 та контрольній - 4,19±0,91 балів. Через 12 місяців дослідження індекс гігієни дещо погіршився, у дітей основної групи він становив 1,52±0,12 та 1,58±0,15 балів - в контрольній, що відповідає задовільній гігієні порожнини рота. Однак в цілому, за період нашого дослідження, індекс гігієни мав значне покращення в порівнянні з початковими показниками дослідження на 33,9% в основній групі та на 31,64% - в контрольній групі. Приріст інтенсивності карієсу становив: в контрольній групі - 7 (23%) та в основній - 1 (3,3%). Показники ТЕР-тесту були в межах 2,1±0,3 балів - в основній та 3,93±0,7 балів - в контрольній групах, що відповідає покращенню мінералізації емалі (p<0,05). Отже, проблема високої інтенсивності і поширеності карієсу молочних і постійних зубів свідчить про карієсогенну ситуацію в порожнині рота дітей у період прорізування перших постійних молярів. Професійна гігієна, формування правильних навичок раціональної гігієни порожнини рота, глибоке фторування з використанням "Bifluorid 10" VOCO (Germany), не тільки покращують гігієнічний стан, а й знижують індекс приросту карієсу зубів та мають високу ефективність профілактики карієсу зубів.

**Ключові слова:** профілактика карієсу зубів, фторування, період змінного прикусу.

### Вступ

Карієс - одне з небагатьох захворювань, яке може супроводжувати людину протягом всього життя, починаючи з раннього дитячого віку. Поширення даної патології у дітей, згідно з даними різних авторів, становить від 20 до 85% [1, 5, 11, 14, 15]. Каріозний процес у зубах в перші роки після їх прорізування найчастіше розвивається в ділянці фісур та природних заглиблень на жувальних поверхнях постійних зубів, що пояснюється низькою мінералізацією вказаної ділянки в цей період та складністю архітекtonіки оклюзійних поверхонь, яка створює несприятливі умови для їх очищення та сприяє виникненню фісурного карієсу [2, 6, 16]. Клінічні спостереження показують, що постійні зуби руйнуються каріозним процесом вже в перші 2-3 роки після прорізування на етапі їх мінералізації [12].

Недостатній рівень гігієнічного догляду за зубами є вагомим чинником ризику розвитку карієсу зубів у дітей. За даними літератури серед дітей віком 8-12 років більше половини дітей (55,6%) чистить зуби двічі на день, але з них згідно рекомендованої методики чищення це роблять тільки 33,3% дітей [2, 4]. Рання поширеність каріозних уражень твердих тканин пост-

ійних зубів серед населення України, особливо серед дітей і підлітків зумовлює необхідність розробки і проведення, перш за все, ефективних сучасних методів профілактики цієї патології [10], що дасть не тільки позитивний вплив на стоматологічне здоров'я дитини, але й забезпечить відносно низьку вартість у порівнянні з лікуванням. Профілактику карієсу зубів слід починати у період формування органічної матриці тимчасових і постійних зубів, їх мінералізації та продовжувати після прорізування до повного дозрівання емалі [5, 8, 13, 18]. Так, останнім часом, великого значення в системі комплексної профілактики набули методики використання препаратів фтору, що при потрапленні в організм перорально в оптимальній кількості дають можливість досягти відносного зниження частоти карієсу у дітей шкільного і більш молодшого віку [3, 9, 15, 17]. Однак, кількості фтору, що вживається ендогенно, наприклад, з питною водою чи фторованою сіллю, виявляється недостатньою, оскільки вона здатна компенсувати дефіцит ОН-іонів лише в тонкому шарі зубного нальоту, для дії в більш товстих шарах, в проблемних зонах, наприклад в міжзубних просторах



з рН4, пероральне надходження фтору є недостатнім [4, 7, 13].

Тому, виникає гостра проблема використання даного препарату локально, що ефективно б підвищувало резистентність емалі. Механізм захисної дії фтору на емаль полягає у сприянні затримки фосфорно-кальцієвих сполук в організмі і процесам ремінералізації твердих тканин зуба, а також гальмуванні активності бактеріальних ферментів у порожнині рота та зубному нальоті [8, 10, 14].

Тому *метою* нашого дослідження було визначення інтенсивності карієсу зубів і рівня гігієни порожнини рота у хлопчиків і дівчаток в залежності від віку та проведення ремінералізуючої терапії у обстежуваної групи дітей з ціллю профілактики карієсу зубів.

### Матеріали та методи

Дослідження проводилося при інформованій згоді батьків або осіб, що супроводжували дітей. Нами було проведено стоматологічне обстеження 60 школярів молодших класів м. Вінниці віком 6-8 років, яких було розділено на рівномірні дві групи, по 30 чоловік. Усім дітям було проведено корекцію дієти, професійну гігієну та санацію порожнини рота. Навчили правильним навичкам раціональної гігієни порожнини рота. Огляд стану твердих тканин постійних зубів проводили відповідно загальноприйнятої методики за допомогою стоматологічного зонда і дзеркала. При огляді зубів звертали увагу на їх колір, локалізацію, характер та глибину ураження твердих тканин каріозним процесом.

Інтенсивність ураження зубів карієсом визначали за індексом інтенсивності карієсу зубів КПВ+кп, де К - кількість зубів уражених карієсом та його ускладненнями; В - кількість видалених зубів; П - кількість пломб в постійних зубах, к - кількість зубів уражених карієсом та його ускладненнями в молочних зубах і п - кількість пломб в молочних зубах.

Індекс Федорова-Володкіної дозволив оцінити вихідну клінічну ситуацію стану гігієни порожнини рота. Забарвлення зубного нальоту провидили за допомогою пігулок "Рагорлак", використання яких просте та не впливає на психоемоційний стан дітей. Визначення резистентності емалі зубів до карієсу проводили за допомогою Тер-тесту за В. Р. Окушко. Оцінку ремінералізації емалі визначали за інтенсивністю забарвлення 10-ти бальної шкали.

Дітям основної групи було проведено глибоке фторування. З метою профілактики карієсу використовували фторвмісний засіб для глибокого фторування "Bifluorid 10" VOCO (Germany), який містить фторид натрію та фторид кальцію. Методика його використання наступна: поверхню зубів очищують від нальоту і висушують. Потім за допомогою спеціального пензлика лак наносять тонким шаром на поверхню зуба. Одночасно можна покрити всі зуби на одній щелепі або

ж 3-5 зубів. Для підсихання лаку потрібно близько 2-3 хвилин. Лак підсушували за допомогою стиснутого повітря. Після покриття зубів фтористим лаком давали певні рекомендації: не можна вживати їжу 1-3 годин, не чистити зуби 24 години. Лак утримується на поверхні зуба не менше 12 годин і за цей час його іони проникають на глибину до 100 мкм здорової емалі. Контрольну групу становили 30 дітей аналогічного віку, в яких не проводили ремінералізуючу терапію. Контроль ефективності профілактики глибокого фторування проводили через 3, 6 місяців та через рік

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено за допомогою програми STATISTICA (версія 5,0 фірми Statsoft) з використанням непараметричних та параметричних методів оцінки показників.

### Результати. Обговорення

Оцінюючи гігієнічний стан порожнини рота за результатами первинного огляду у досліджуваних дітей було з'ясовано, що середнє значення індексу гігієни індексу Федорова-Володкіної становило в основній  $2,3 \pm 0,16$  та  $2,31 \pm 0,13$  балів в контрольній групі, що свідчить про незадовільний рівень гігієни в обох групах. Карієс було діагностовано у 100% випадках серед обстежених дітей, показники інтенсивності карієсу КПВ+кп відповідали  $5,57 \pm 1,04$  в основній групі та  $5,73 \pm 0,95$  у контрольній. Інтенсивність забарвлення ТЕР-тесту при базовому огляді становила в основній групі -  $3,88 \pm 0,75$  та контрольній -  $4,19 \pm 0,91$  балів.

За період нашого дослідження було встановлено достовірне покращення стану гігієни порожнини рота серед у всіх дітей, що є наслідком раціонального підбору гігієнічних засобів та правильне їх застосування. При повторному огляді через 3 місяці отримані показники змінилися, а саме індекс Федорова-Володкіної становив в основній групі  $1,39 \pm 0,08$  та  $1,47 \pm 0,1$  балів - в контрольній, що відповідає гарній гігієні. Приріст інтенсивності карієсу був 1 (3,3%) контрольній групі та не відмічався в основній. ТЕР - в основній  $3,6 \pm 0,5$  балів і  $4,2 \pm 0,7$  балів в контрольній групі.

Через 6 місяців клінічного спостереження нами було встановлено, що індекс гігієни порожнини рота Федорова-Володкіної суттєво не змінився -  $1,4 \pm 0,12$  балів в основній групі та  $1,49 \pm 0,07$  - в контрольній. Було відмічено зміни приросту інтенсивності карієсу, який був наступним: 1(3,3%) - в основній групі та 3(10%) - в контрольній. Показники ТЕР-тесту -  $2,9 \pm 0,2$  балів в основній та  $3,95 \pm 0,6$  балів - в контрольній групі, що відповідає покращенню мінералізації емалі на 24,81% та 4,84% відповідно.

Наступний огляд було проведено через 12 місяців дослідження. Індекс гігієни дещо погіршився, у дітей основної групи він становив  $1,52 \pm 0,12$  та  $1,58 \pm 0,15$  балів в контрольній, що відповідає задовільній гігієні порожнини рота (рис. 1). Однак в цілому, за період нашого дослідження, індекс гігієни мав значне покращення.



індекс гігієни Федорова-Володкіної

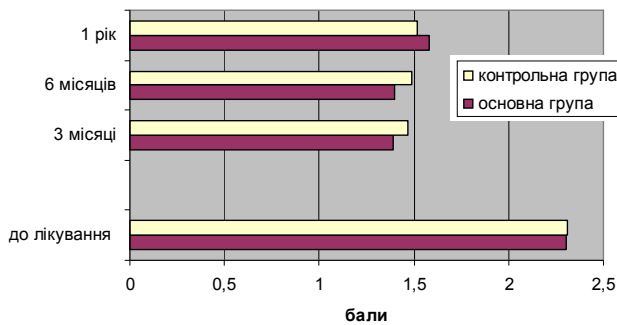


Рис. 1. Динаміка індексу гігієни Федорова-Володкіної в процесі лікування.

щення в порівнянні з початковими показниками дослідження на 33,9% в основній групі та на 31,64% в контрольній групі. Приріст інтенсивності карієсу (рис. 2) становив в контрольній групі 7(23%) та в основній - 1 (3,3%). Показники ТЕР-тесту були в межах  $2,1 \pm 0,3$  балів - в основній та  $3,93 \pm 0,7$  балів - в контрольній групі, що відповідає покращенню мінералізації емалі ( $p < 0,05$ ).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Оцінка якості чищення зубів у обстежених дітей протягом всього експериментального дослідження показала, що більшість з них має задовільний стан гігієни, що обумовлено раціональним підбором гігієнічних засобів та доцільним застосуванням

приріст інтенсивності карієсу

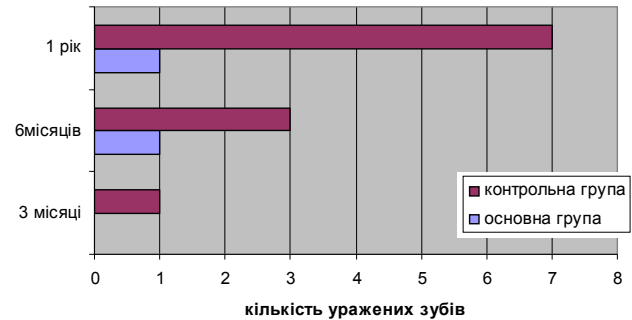


Рис. 2. Показники приросту інтенсивності карієсу зубів в динаміці лікування.

( $p < 0,001$ ).

2. Нами встановлено певну відмінність стану мінералізації емалі зубів за допомогою ТЕР-тесту, після глибокого фторування ( $p < 0,05$ ). Фторвмісний засіб для глибокого фторування "Bifluorid 10" VOCO (Germany) має виражені ремінералізуючі властивості емалі зубів, що є ефективним, доступним та доцільним профілактичним заходом карієсу зубів.

Отже, в ході нашого дослідження було експериментально підтверджено, що корекція дієти, професійна гігієна, формування правильних навичок раціональної гігієни порожнини рота, глибоке фторування з використанням "Bifluorid 10" VOCO (Germany), не тільки покращують гігієнічний стан, а й знижують індекс приросту карієсу зубів та мають високу ефективність профілактики карієсу зубів.

### Список посилань

- Безвушко, Е. В. (2013). *Стоматологічна захворюваність дітей, які проживають на різних за екологічним станом територіях, та обґрунтування диференційованої профілактики уражень твердих тканин зубів.* (Дис. д. мед. наук). МОЗУ, НМА післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, Київ.
- Беляев, Е. В., Боровиков, В. П. (1998). *Оцінка гігієнічного статусу порожнини рота у соматично здорових міських мешканців юнацького віку подільського регіону України.* Популярное введение в программу STATISTICA. КомпьютерПресс.
- Савичук, О. В., Немирович, Ю. П. & Голубева, І. М. (2010). Клінічна ефективність комплексної профілактики карієсу і гінгівіту у дитячого населення екологічно несприятливих регіонів. *Новини стоматології*, 3, 82-84.
- Леус, П. А. (1977). *Клинико-экспериментальное исследование патогенеза, патогенетической консервативной терапии и профилактики кариеса зубов.* (Дис. д. мед. наук). Москва.
- Деньга, О. В., Иванов, В. С. & Гороховский, В. Н. (2003). Мониторинг стоматологической заболеваемости у детей Украины. *Дентальные технологии*, 6(14), 2-6.
- Мороз, К. А. (2012). Карієс і некарієзні ураження твердих тканин зубів. Вінниця: Нова книга.
- Мухіна, Я. О. (2015). Аналіз ефективності ремінералізуючої терапії карієсу зубів у дітей 6-7 років із високим ступенем активності карієсу. *Проблеми клінічної педіатрії*, 4, 20-22.
- Недосеко, В. Б. (1988). *Резистентность в проблеме кариеса.* (Дис. д-ра мед. наук). Москва.
- Галимова, А., Леонтьев, А. & Улитовский С. (2010). Новый комплексный подход к созданию продуктов для профилактики кариеса у детей. *ДентАрт*, 2, 24-28.
- Сарап, Л. Р., Мансімов, О. Ю., Сарап, Е. В. & Фісенко, А. В. (2012). Оцінка клінічної ефективності комплексу профілактичних заходів у дітей молодшого шкільного віку. *Новини стоматології*, 3, 46-50.
- Каськова, Л. Ф., Бабіна, О. О. & Андріянова, О. Ю. (2004). Показники ураженості карієсом зубів у дітей Полтавської області. *Український стоматологічний альманах*, 4, 13-15.
- Сайфуллина, Х. М. (2000). *Кариес зубов у детей и подростков.* Москва: МЕДпресс.
- Скатова, Е. А. & Хощевская, И. А. (2010). Эстетические аспекты лечения начальных форм кариеса методом инфильтрации. *Клиническая стоматология*, 3, 15-17.
- Смоляр, Н. І. Безвушко, Е. В. & Гутор, Т. Г. (2009). Тенденція та прогноз ураження зубів карієсом у дітей м. Львова у світлі глобальних цілей. *Новини стоматології*, 3, 90-92.
- Лучинський, М. А., Октисюк, Ю. В., Лучинський, А. М., Гончар, Ю. І. & Лучинський, В. М. (2010). Стоматологічна захворюваність дітей Івано-Франківської області. *Вісник стоматології*, 1, 66-68.
- Хмызова, Т. Г. & Онищенко, Л. Ф. (2009). *Динамика поражения кариесом постоянных зубов у детей центральной*

- ной части г. Волгограда. В Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической стоматологии: сборник научных трудов Волгоградского государственного медицинского университета (Т. 66). Волгоград: ООО "Бланк".
- Broffitt, B. A., Warren, J. J. & Levy, S. M. (2007). Dental caries and childhood obesity: roles of diet and socioeconomic status. *Community Dent. Oral. Epidemiol.*, 5, 449-458.
  - Selwitz, R. H., Ismail, A. I. & Pitts, N. B. Dental caries. (2007). *Lancet*, 3, 51-59.
- References**
- Bezvushko, E. V. (2013). *Stomatolohichna zakhvoriuvanist ditei, yaki prozhyvaiut na riznykh za ekolohichnym stanom terytoriakh, ta obgruntuvannia dyferentsiivanoi profilaktyky urazhen tverdikh tkanyn zubiv. [Dental morbidity of children living on different ecological conditions of territories, and justification of differentiated prevention of lesions of hard tissues of teeth].* (Dys. d. med. nauk). MOZU, NMA pisladiplomnoi osvity im. P.L.Shupyka, Kyiv - NMA postgraduate education named after P. L. Shupika, Kyiv.
  - Beliaiev, E. V. (1998) *Otsinka hihienichnoho statusu porozhnyyn rota u somatychno zdorovykh miskykh meshkantsiv yunatskoho viku podilskoho rehionu Ukrainy. [Assessment of the hygienic status of the oral cavity in the dental healthy urban youth of the Podolsk region of Ukraine].* V Beliaiev, E. V. & Borovykov, V. P. (Red.) Populiarnoe vvedeniye v prohrammu STATISTICA. Kompyuter Press - Computer Press.
  - Savychuk, O. V., Nemyrovych, Yu. P. & Holubieva, I. M. (2010). Klinichna efektyvnist kompleksnoi profilaktyky kariiesu i hinhivitu u dytiachoho naseleння ekolohichno nespryiatlyvykh rehioniv. [Clinical efficacy of complex prevention of dental caries and gingivitis in children of ecologically unfavorable regions.] *Novyny stomatolohii - Dentistry News*, 3, 82-84.
  - Leus, P. A. (1977). *Kliniko-eksperimentalnoe issledovanie patogeneza, patogeneticheskoy konservativnoy terapii i profilaktiki kariiesa zubov. [Clinical and experimental study of pathogenesis, pathogenetic conservative therapy and prevention of dental caries].* (Dis. d. med. nauk). Moskva - Moscow.
  - Denga, O. V., Ivanov, V. S. & Gorohovskiy, V. N. (2003). Monitoring stomatologicheskoy zaboлеваemosti u detey Ukrainy. [Monitoring of dental morbidity in children of Ukraine]. *Dentalnyie tehnologii - Dental technologies*, 6 (14), 2-6.
  - Moroz, K. A. (2012). *Kariies i nekariiozni urazhennia tverdikh tkanyn zubiv. [Dental caries and uncarious diseases of dental hard tissues].* Vinnytsia: Nova knyha - Vinnytsya: New book.
  - Mukhina, Ya. O. (2015). Analiz efektyvnosti remineralizuiuchoi teraii kariiesu zubiv u ditei 6-7 rokiv iz vysokym stupenem aktyvnosti kariiesu. [Analysis of the effectiveness of remineralizing therapy of dental caries in children 6-7 years old with high level of dental caries activity]. *Problemy klinichnoi pediatrii - Problems of clinical pediatrics*, 4, 20-22.
  - Nedoseko, V. B. (1988). *Rezistentnost v probleme kariiesa. [Resistance to the problem of dental caries].* (Dis. d-ra med. nauk). Moskva - Moscow.
  - Galimova, A., Leontev, A. & Ulitovskiy S. (2010). Novyy kompleksnyy podhod k sozdaniyu produktov dlya profilaktiki kariiesa u detey. [A new integrated approach to creating products for the prevention of dental caries in children]. *DentArt - DentArt*, 2, 24-28.
  - Sarap, L. R., Mansimov, O. Yu., Sarap, Ye. V. & Fisenko, A. V. (2012). Otsinka klinichnoi efektyvnosti kompleksu profilaktychnykh zakhodiv u ditei molodshoho shkolinnoho viku. [Estimation of clinical effectiveness of the complex of preventive measures in children of elementary school age]. *Novyny stomatolohii - Dental news*, 3, 46-50.
  - Kaskova, L. F., Babina, O. O. & Andriianova, O. Yu. (2004). Pokaznyky urazhenosti kariiesom zubiv u ditei Poltavskoi oblasti. [Readings of dental caries in children of Poltava region]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh - Ukrainian Dental Almanac*, 4, 13-15.
  - Sayfullina, H. M. (2000). *Karies zubov u detey i podrostkov. [Dental caries in children and adolescents].* Moskva: MEDpress - Moscow: MEDpress.
  - Skatova, E. A. & Hoshevskaya, I. A. (2010). Esteticheskie aspekty lecheniya nachalnykh form kariiesa metodom infiltratsii. [Aesthetic aspects of the treatment of the initial forms of dental caries by the infiltration method]. *Klinicheskaya stomatologiy - Clinical dentistry*, 3, 15-17.
  - Smoliar, N. I. Bezvushko, E. V. & Hutor, T. H. (2009). Tendentsiia ta prohnaz urazhennia zubiv kariiesom u ditei m. Lvova u svitli hlobalnykh tsilei. [Trend and prognosis of tooth decay in children of Lviv in the light of global goals]. *Novyny stomatolohii - Dental news*, 3, 90-92.
  - Luchynskiy, M. A., Oktysiuk, Yu. V., Luchynskiy, A. M., Honchar, Yu. I. & Luchynskiy, V. M (2010). Stomatolohichna zakhvoriuvanist ditei Ivano-Frankivskoi oblasti. [Dental morbidity of children in Ivano-Frankivsk region]. *Visnyk stomatolohii - Herald of Dentistry*, 1, 66-68.
  - Hmyizova, T. G. & Onischenko, L. F. (2009). *Dinamika porazheniya kariiesom postoyannykh zubov u detey tsentralnoy chasti g. Volgograda. [Dynamics of caries lesions of permanent teeth in children in the central part of Volgograd].* V Aktualnyie voprosy eksperimentalnoy, klinicheskoy i profilakticheskoy stomatologii: sbornik nauchnykh trudov Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta (Т. 66). Volgograd: ООО "Бланк" - Volgograd: LLC Blank.
  - Broffitt, B. A., Warren, J. J. & Levy, S. M. (2007). Dental caries and childhood obesity: roles of diet and socioeconomic status. *Community Dent. Oral. Epidemiol.*, 5, 449-458.
  - Selwitz, R. H., Ismail, A. I. & Pitts, N. B. Dental caries. (2007). *Lancet*, 3, 51-59.

Руда И.В., Дудик Е.П., Чугу Т.В., Рудый Ю.И.

#### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕМИНЕРАЛИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ИНТЕНСИВНОСТИ КАРИЕСА ЗУБОВ

**Аннотация.** Целью нашего исследования было определение интенсивности кариеса зубов и уровня гигиены полости рта у мальчиков и девочек в зависимости от возраста и проведения реминерализующей терапии в обследованной группы детей с целью профилактики кариеса зубов. Исследование проводилось при информированном согласии родителей или лиц, сопровождавших детей. Нами было проведено стоматологическое обследование 60 школьников младших классов г. Виннице возрасте 6-8 лет, которые были разделены на равномерные две группы, по 30 человек, которым была проведена реминерализующая терапия твердых тканей зубов, которая осуществлялась с использованием препарата "Bifluorid 10" VOCO (Германия). В статье представлено клиническое обоснование высокой эффективности превентивной реминерализующей терапии твердых тканей зубов у детей 6-8 лет. Оценивая гигиеническое состояние полости рта по результатам первичного осмотра в исследуемых детей было выяснено, что среднее значение индекса гигиены индекса Федорова-

Володкиной составляло в основной  $2,3 \pm 0,16$  и  $2,31 \pm 0,13$  баллов в контрольной группах, что свидетельствует о неудовлетворительном уровне гигиены в обеих группах. Кариес был диагностирован у 100% случаев среди обследованных детей, показатели интенсивности кариеса КПУ + кп отвечали  $5,57 \pm 1,04$  в основной группе и  $5,73 \pm 0,95$  в контрольной. Интенсивность окрашивания ТЭР-теста при базовом обзоре составила в основной группе -  $3,88 \pm 0,75$  и контрольной -  $4,19 \pm 0,91$  баллов. Через 12 месяцев исследования индекс гигиены ухудшился, у детей основной группы он составил  $1,52 \pm 0,12$  и  $1,58 \pm 0,15$  баллов в контрольной, что соответствует удовлетворительной гигиене полости рта. Однако, за период нашего исследования, индекс гигиены имел значительное улучшение по сравнению с начальными показателями исследования на 33,9% в основной группе и на 31,64% в контрольной группе. Прирост интенсивности кариеса составил в контрольной группе - 7 (23%) и в основной - 1 (3,3%). Показатели ТЭР-теста были в пределах -  $2,1 \pm 0,3$  баллов в основной и  $3,93 \pm 0,7$  баллов в контрольной группах, что соответствует улучшению минерализации эмали ( $p < 0,05$ ). Итак, проблема высокой интенсивности и распространенности кариеса молочных и постоянных зубов свидетельствует о кариесогенной ситуации в полости рта детей в период прорезывания первых постоянных моляров. Профессиональная гигиена, формирование правильных навыков рациональной гигиены полости рта, глубокое фторирование с использованием "Bifluorid 10" VOCO (Germany), не только улучшают гигиеническое состояние, но и снижают индекс прироста кариеса зубов и имеют высокую эффективность профилактики кариеса зубов.

**Ключевые слова:** профилактика кариеса зубов, фторирование, период сменного прикуса.

**Ruda I.V., Dydik E.P., Chugu T.V., Rudyi Y.I.**

#### **ESTIMATION OF EFFICIENCY OF REMINERALIZATIVE THERAPY IN CHILDREN OF PRIMARY SCHOOL AGE WITH A HIGH LEVEL OF INTENSITY OF DENTAL CARIES**

**Annotation.** The purpose of our study was to determine the intensity of dental caries and the level of oral hygiene in boys and girls, depending on age and conducting remineralizative therapy in the observed group of children with the aim of prevention of dental caries. The study was carried out with the informed consent of parents of examining children. We carried out dental examination of 60 schoolchildren in Vinnytsya, aged 6-8 years old, who were divided into two even groups, near 30 persons in every group who was provided remineralizative therapy of dental hard tissue using the preparation "Bifluorid 10" VOCO (Germany). In the article the clinical discussion of high efficiency of preventive remineralizative therapy of dental hard tissues in children 6-8 years is presented. According to the results of the primary examination in the observed children, it was found that the average of oral hygiene index of Fedorova-Volodkina was  $2.3 \pm 0.16$  scores in the main group and  $2.31 \pm 0.13$  scores in the control group, which indicates an unsatisfactory level of oral hygiene in both groups. Dental caries was determined in 100% of cases among the examined children, caries intensity indexes DMFT+df were corresponded to  $5.57 \pm 1.04$  in the main group and  $5.7 \pm 0.95$  in the control group. The intensity of the color of the TER-test in the basic observation was -  $3.88 \pm 0.75$  in the main group and  $4.19 \pm 0.91$  the control group. The oral hygiene index slightly increased after 12 months of research. In children of the main group it was  $1.52 \pm 0.12$  and  $1.58 \pm 0.15$  in the control group, which corresponds to satisfactory oral hygiene. However, in general, during the period of our investigation, the oral hygiene index was significantly improved in comparing to the primary scores on 33.9% in the main group and on 31.64% in the control group. The index of growth of caries intensity was - 7 (23%) in the control group and in the main group - 1 (3.3%) in the main one. The parameters of the TER test were within the range of  $2.1 \pm 0.3$  scores in the basic and  $3.93 \pm 0.7$  scores in the control groups, which corresponds to the improvement of the mineralization of the dental hard tissue ( $p < 0.05$ ). Consequently, the problem of high dental caries intensity and caries prevalence of primary and permanent teeth suggests about cariogenic situation in the oral cavity of children during the period of the eruption of the first permanent molars. Professional oral hygiene, the formation of regular oral hygienic habits, deep fluoridation using the Bifluorid 10 VOCO (Germany), not only improve the oral hygiene status, but also reduce the growth index of dental caries and have a high efficiency of prevention of dental caries.

**Key words:** prevention of dental caries, fluoridation, period of a mixed bite.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-14

УДК: 618.39-021.3/612.133

## УЛЬТРАЗВУКОВА ХАРАКТЕРИСТИКА КРОВОТОКУ В СУДИНАХ МАТКИ В I ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ В АНАМНЕЗІ

Булавенко О.В., Мунтян О.А., Коньков Д.Г., Фурман О.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: remedivin@gmail.com

Статтю отримано 29 грудня 2017 р.; прийнято до друку 7 лютого 2018 р.

**Анотація.** На сьогоднішній день звичне невиношування вагітності є однією з основних проблем акушерства, гінекології та репродуктології. Частота невиношування вагітності досить висока, при цьому більшість випадків переривання вагітності припадає на I триместр, а істинну причину досить важко встановити. Метою роботи є визначення предикторів ранніх репродуктивних втрат у жінок зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі. В дослідження було включено 88 жінок із звичним невиношуванням вагітності (основна група) та 50 жінок з фізіологічним перебігом I триместру гестації (контрольна група). Дослідження проводилось на базі ВМКПБ №2. Були використані наступні методи дослідження: клінічні, інструментальні, математично-статистичні. Згідно результатів ретроспективного аналізу жінок із звичним невиношуванням вагітності за період з 2009 по 2016 роки встановлено, що їх кількість щороку приблизно однакова. Хоча в 2015 році питома вага випадків невиношування вагітності була найменшою (10,68%) в порівнянні з 2013 роком (18,29%) ( $p=0,008$ ), надалі питома вага жінок з даною патологією збільшувалась. Під час ультразвукової оцінки стану кровотоку в судинах матки було виявлено, що індекс резистентності та пульсаційний індекс у жінок основної групи був нижчим, ніж у жінок контрольної групи. Також було виявлено наявність сильної прямої кореляції між певними показниками кровотоку в маткових артеріях та спіральних артеріях. Отже, проведення ультразвукового дослідження всім жінкам із звичним невиношуванням вагітності в анамнезі та виявлення змін кровотоку в судинах матки дасть нам можливість передбачити патологію плацентазії ще на ранніх етапах і своєчасно корегувати виявлені зміни.

**Ключові слова:** звичне невиношування, кровотік, I триместр вагітності, судини матки.

### Вступ

На сьогоднішній день звичне невиношування вагітності являється однією з основних проблем акушерства, гінекології та репродуктології. Частота самовільного переривання вагітності досить висока - від 15 до 23% усіх зареєстрованих вагітностей, при цьому близько 80% всіх репродуктивних втрат приходить на I триместр [2]. І навіть при широкому розмаїтті діагностичних можливостей приблизно у 50% жінок із звичним невиношуванням вагітності не вдається встановити причину переривання вагітності на ранніх термінах гестації [3]. Ймовірно це обумовлено наявністю багатьох етіологічних факторів та патогенетичних механізмів цієї патології. При цьому жінок із звичним невиношуванням вагітності не включають в окрему групу ризику, що спричиняє додаткові труднощі у моніторингу їх стану та своєчасного виявлення та усунення ускладнень вагітності. Дана патологія потребує детального вивчення з метою профілактики ранніх репродуктивних втрат, передчасних пологів і народження дітей з малою масою тіла [1]. Актуальність проблеми невиношування вагітності обумовлена також і критичною демографічною ситуацією в Україні.

Спонтанне переривання вагітності на ранніх термінах розглядається не тільки як важлива складова та невід'ємний елемент природного відбору, але і як один із перших проявів серйозних патологічних змін репродуктивного здоров'я жінки, які майже в 30% спостережень є причинами подальших репродуктивних втрат [2,

8]. Ризик такого переривання становить 10-20% всіх вагітностей. Найбільш значущим для ембріогенезу і формування плаценти є I триместр гестації, який часто ускладнюється гемодинамічними порушеннями [5]. Найдоступнішим методом оцінки прогресування вагітності в I триместрі є ультразвукове дослідження. Допплерографія дозволяє реєструвати кровотік у різних відділах судинного русла, проводити кількісну оцінку його параметрів та оцінювати функціональний стан плацентарного і екстраембріонального кровотоку [3, 5, 7]. Найбільш оптимальним для виявлення ранніх реологічних ускладнень вагітності є багатокомпонентне доплерографічне дослідження гемодинаміки міжворсинчастого простору і матки - кровотоку в маткових і спіральних артеріях, порушення в яких стає первинною і універсальною ланкою при розвитку патології незалежно від етіологічних факторів [6, 8].

Адекватне формування системи мати-плацента-плід залежить від імплантації плідного яйця, цитотрофобластичної інвазії, а також наступної трансформації спіральних артерій [4]. Результати досліджень, отриманих в останні роки, показали, що формування внутрішньоутробного страждання плода закладається в ранні термини гестації, коли неблагополуччя організму жінки, стан ендо- і міометрія зумовлює неповноцінне формування ембріона та екстраембріональних утворень: навколоплідного середовища, пуповини, плаценти, плацентар-

ного ложа [2, 6].

**Мета** дослідження - визначити предиктори ранніх репродуктивних втрат у жінок із звичним невиношуванням вагітності в анамнезі (оцінка стану кровотоку в судинах матки в I триместрі гестації у жінок із звичним невиношуванням вагітності за допомогою ультразвукового дослідження).

### Матеріали та методи

Дане дослідження проводилось на базі Вінницького міського клінічного пологового будинку №2. В дослідження було включено 88 жінок із звичним невиношуванням вагітності (основна група) та 50 жінок з фізіологічним перебігом I триместру гестації (контрольна група). Першим етапом нашої роботи було проведення ретроспективного аналізу карт стаціонарного хворого жінок репродуктивного віку з репродуктивними втратами на ранніх термінах вагітності (до 12 тижня гестації) та амбулаторних карт жінок із звичним невиношуванням вагітності в анамнезі. Ретроспективне дослідження проводилось на базі Вінницького міського клінічного пологового будинку №2 м. Вінниці за період з 2009 по 2016 роки. Ультразвукове дослідження проводили в термін від 7 до 12 тижнів вагітності на апараті Voluson 730 pro із застосуванням вагінального трансдюсера з доплерівським картуванням з метою оцінки регіонарної гемодинаміки із визначенням індексу резистентності та пульсаційного індексу в спіральних та маткових артеріях. Також розраховували систоло-діастолічне співвідношення кровотоку в правій матковій артерії, лівій матковій артерії та спіральних артеріях.

Аналіз отриманих даних проводили по трьом віковим групам пацієнток та порівнювали із показниками, отриманими у пацієнток контрольної групи. При статистико-математичній обробці даних дослідження з урахуванням виду та характеру розподілу ознак нами були використані параметричні та непараметричні методи статистичного аналізу.

Для виявлення розбіжностей кількісних ознак з нормальним або наближеним до нормального розподілом застосовувався міжгруповий та внутрішньогруповий аналіз за допомогою параметричного t-критерію Стьюдента (в тому числі обчислення t-критерію Стьюдента з роздільними оцінками дисперсій в порівнювальних групах та обчислення критерію Левена для виключення фактору нерівності дисперсій розподілу ознак). Для категоризованих ознак групування та статистичний аналіз розбіжностей проведено за допомогою точного критерію Фішера (одно- та двостороннього) у чотирипільних таблицях, та за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона у таблицях співпряженості. При цьому для покращення апроксимації статистики  $\chi^2$  та усунення випадкових впливів з урахуванням невеликої кількості спостережень в окремих групах застосовувалася поправка Йетса.

Статистичний аналіз розбіжностей у бальних ознаках та змінних з характером розподілу, відмінним від

нормального, проводився за допомогою методів непараметричної статистики (для незалежних виборок - тестами Вальда-Вольфовіца, Колмогорова-Смирнова та Манна-Уїтні, для залежних - критерію знаків). Обробка даних проводилася за допомогою:

1. Microsoft Excel з офісного пакету Microsoft Office 2016.
2. Пакет прикладних програм статистичного аналізу Statistica v. 13 (TIBCO Software Inc.) - Trial.
3. IBM SPSS Statistics v21

### Результати

При проведенні ретроспективного дослідження було отримано наступні дані: у 2009 році було на базі МКПБ №2 м. Вінниці було зареєстровано 66 випадків самовільного переривання вагітності, 114 випадків завмерлої вагітності; у 2010 році - 45 та 126; у 2011 році - 48 та 169; у 2012 році - 44 та 146; у 2013 році - 27 та 148; у 2014 році - 24 та 156 відповідно; у 2015 році - спонтанне переривання вагітності - 136 випадків, завмерла вагітність - 145; у 2016 році - 143 та 126 випадків відповідно. В структурі ранніх репродуктивних втрат за цей період кількість випадків звичного невиношування вагітності була наступною (по відношенню до суми випадків завмерлої вагітності та самовільних викиднів): 2009 рік - 30 (16,6%); 2010 рік - 25 (14,6%); 2011 рік - 29 (13,3%); 2012 рік - 26 (13,68%); 2013 рік - 32 (18,28%); 2014 рік - 28 (15,5%); 2015 рік - 30 (20,68%); 2016 рік - 34 випадки (18,88%) (табл. 1).

При графічному зображенні відсоткового співвідношення кількості жінок із звичним невиношуванням вагітності за період з 2009 по 2016 роки видно, що їх кількість щороку приблизно однакова. Хоча в 2015 році питома вага випадків невиношування вагітності була найменшою (10,68%) в порівнянні з 2013 роком (18,29%) ( $p=0,008$ ) надалі питома вага жінок з даною патологією збільшувалась (рис. 1).

Під час ультразвукової оцінки стану кровотоку в судинах матки було виявлено, що індекс резистентності в досліджуваній групі був нижчим, ніж у жінок контрольної групи. Середнє значення індексу резистентності

**Таблиця 1.** Частота ранніх репродуктивних втрат за період 2009-2016 рр.

Рік	Самовільне переривання вагітності	Завмерлі вагітності	Звичне невиношування вагітності	
2009	66	114	30	16,67%
2010	45	126	25	14,62%
2011	48	169	29	13,36%
2012	44	146	26	13,68%
2013	27	148	32	18,29%
2014	24	156	28	15,56%
2015	136	145	30	10,68%
2016	143	126	34	12,64%



Рис. 1. Кількість випадків звичного невиношування.

у правій матковій артерії у жінок основної групи склало  $0,89 \pm 0,24$ ; в групі жінок контрольної групи -  $1,25 \pm 0,25$ . Середнє значення ІР в лівій матковій артерії у жінок основної групи становило  $0,94 \pm 0,25$ ; у жінок контрольної групи -  $1,16 \pm 0,19$ . Середнє значення пульсаційного індексу в правій матковій артерії у жінок основної групи склало  $2,08 \pm 0,20$ ; в групі жінок контрольної групи -  $2,47 \pm 0,28$ . Середнє значення ПІ в лівій матковій артерії у жінок основної групи становило  $2,01 \pm 0,18$ ; у жінок контрольної групи -  $2,18 \pm 0,19$ .

Середнє значення індексу резистентності в спіральних артеріях у жінок основної групи склало  $0,58 \pm 0,16$ ; в групі жінок контрольної групи -  $1,0 \pm 0,21$ . Середнє значення пульсаційного індексу в спіральних артеріях у жінок основної групи склало  $1,04 \pm 0,24$ ; в групі жінок контрольної групи -  $1,31 \pm 0,21$ .

Середнє значення систоло-діастолічного співвідношення (СДС) в правій мітковій артерії у жінок основної групи склало  $7,26 \pm 0,61$ , в лівій матковій артерії -  $7,36 \pm 0,30$ , а в спіральних артеріях -  $2,17 \pm 0,23$ . У жінок контрольної групи ці показники склали  $7,34 \pm 0,61$ ;  $7,46 \pm 0,43$  та  $3,86 \pm 0,39$ , відповідно.

### Обговорення

На основі отриманих даних було проведено кореляційний аналіз ознак УЗД жінок контрольної групи та основної груп. За результатами кореляційного аналізу встановлені:

- наявність помірної оберненої кореляції між ознаками УЗД "Спіральна артерія ІР" і "Ліва маткова артерія ПІ" ( $r=-0,67$  та  $p=0,050$ ) та "Права маткова артерія ІР" і "Права маткова артерія ПІ" ( $r=-0,68$  та  $p=0,040$ ) вікової підгрупи "25<Вік<=35" контрольної групи (рис. 2); між ознаками УЗД "СДС права маткова артерія" і "СДС спіральна артерія" ( $r=-0,60$  та  $p=0,009$ ), "СДС спіральна артерія" і "Ліва маткова артерія ІР" ( $r=-0,62$  та  $p=0,006$ ), "Спіральна артерія ІР" і "Ліва маткова артерія ІР" ( $r=-0,55$  та  $p=0,019$ ); наявність помірної прямої кореляції з  $r=0,51$  та  $p=0,031$  між ознаками "СДС права маткова артерія" і "Ліва маткова артерія ІР" та сильної прямої кореляції з  $r=0,76$  та  $p=0,000$  між ознаками "Спіральна артерія ІР" і "Права маткова артерія ПІ" вікової підгрупи

"25<Вік<=35" основної групи;

- наявність сильної оберненої кореляції між ознаками УЗД "Спіральна артерія ІР" і "Спіральна артерія ПІ" ( $r=-0,97$  та  $p=0,029$ ) та сильної прямої кореляції між ознаками "СДС права маткова артерія" і "Ліва маткова артерія ПІ" ( $r=0,95$  та  $p=0,047$ ) вікової підгрупи "Вік>35" контрольної групи; кореляція між ознаками УЗД вікової підгрупи "Вік>35" основної групи статистично незначуща;

- наявність помірної оберненої кореляції з  $r=-0,45$  та  $p=0,023$  між ознаками УЗД "Спіральна артерія ІР" і "Ліва маткова артерія ПІ" контрольної групи в цілому; наявність помірної оберненої кореляції між ознаками УЗД "СДС права маткова артерія" і "СДС спіральна артерія" ( $r=-0,47$  та  $p=0,017$ ) та "Спіральна артерія ІР" і "Ліва маткова артерія ІР" ( $r=-0,43$  та  $p=0,026$ ), помірної прямої кореляції між ознаками УЗД "СДС права маткова артерія" і "СДС ліва маткова артерія" ( $r=0,41$  та  $p=0,038$ ), "СДС спіральна артерія" і "Спіральна артерія ПІ" ( $r=0,42$  та  $p=0,033$ ) та "Спіральна артерія ІР" і "Права маткова артерія ПІ" ( $r=0,66$  та  $p=0,000$ ) основної групи в цілому.

Отримані результати свідчать про те, що саме адекватне формування матково-плацентарного та плодово-

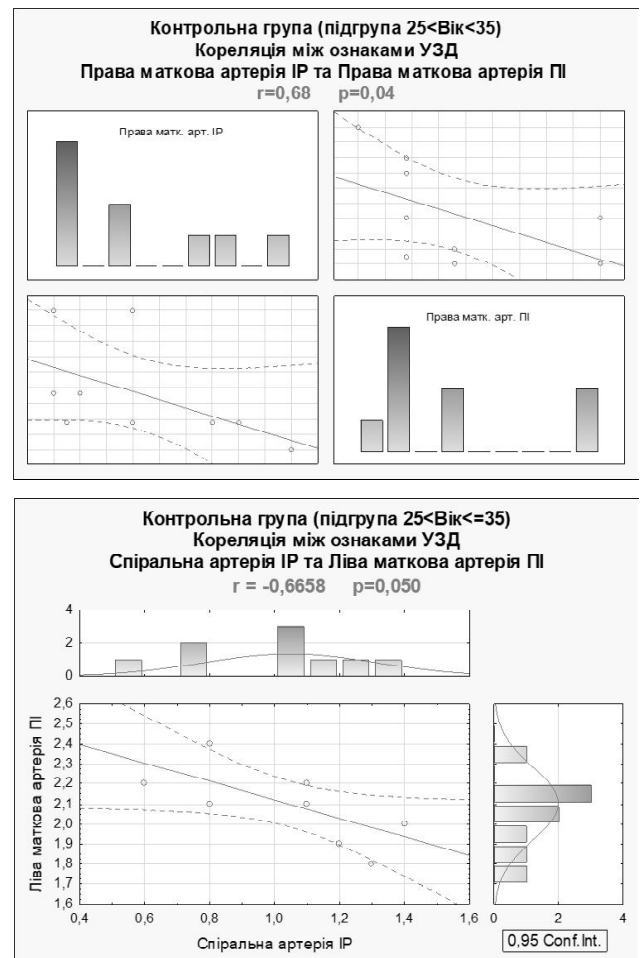


Рис. 2. Кореляція між показниками УЗД у жінок контрольної групи.

плацентарного кровотоку є надважливою умовою сприятливого подальшого перебігу вагітності та розвитку плода. Оцінка кровотоку в судинах матки в I триместрі вагітності у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі за допомогою ультразвукового дослідження дасть можливість спрогнозувати розвиток патології плацентації. При виявленні знижених показників кровотоку в судинах матки (пульсаційного індексу, індексу резистентності та систоло-діастолічного співвідношення) жінок із даними відхиленнями слід включати в групу ризику та проводити ретельне спостереження за їх вагітністю (постійний моніторинг, за необхідності призначення лікарських засобів).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Таким чином, згідно з результатами нашого дослідження, у жінок із звичним невиношуванням було виявлено значне зниження кровотоку в маткових артері-

ях (зокрема пульсаційного індексу та індексу резистентності). Проведення ультразвукового дослідження всім жінкам із звичним невиношуванням вагітності в анамнезі та виявлення змін кровотоку в судинах матки дасть нам можливість передбачити патологію плацентації ще на ранніх етапах та своєчасно корегувати виявлені зміни. Також жінкам з групи ризику необхідно проводити адекватну підготовку ще на етапі планування вагітності з метою попередження ранніх репродуктивних втрат.

Оцінка кровотоку в маткових артеріях за допомогою ультразвукового обстеження дозволить якомога раніше виявляти та своєчасно лікувати будь-які ускладнення. Формування груп ризику по звичному невиношуванню вагітності дасть можливість знизити частоту ранніх репродуктивних втрат шляхом розробки схеми прегравідарної підготовки, прогнозування ризику розвитку патології імплантації та плацентації, відповідного моніторингу перебігу такої вагітності та своєчасно проводити корекцію виявлених порушень.

### Список посилань

1. Запорожан, В. М., Міщенко, В. П., Руденко, І. В., Волченко, О. В., Лісковський, С. В. & Лавриненко, Г. Л. (2012). Профилактика плацентарной дисфункции с позиции индивидуальных особенностей организма женщины. *Здоровье женщины*, 9 (75), 114-117.
2. Меньшенина, Т. А. (2012). Патогенетические аспекты и причины неразвивающейся беременности (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал*, 6, 15-20.
3. de Almeida Pimenta, E. J., Silva de Paula, C. F., Duarte Bonini Campos, J. A., Fox, K. A., Francisco, R., Ruano, R. & Zugaib, M. (2014). Three-dimensional sonographic assessment of placental volume and vascularization in pregnancies complicated by hypertensive disorders. *J. Ultrasound Med.*, 33 (3), 483-491. doi: 10.7863/ultra.33.3.483.
4. Ismail, A. M., Abbas, A. M., Ali, M. K. & Amin, A. F. (2018). Peri-conceptual progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *The J. of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31 (3), 388-394. doi: 10.1080/14767058.2017.1286315.
5. Rai, R. & Regan, L. (2006). Recurrent miscarriage. *Lancet*, 368 (9535), 601-11. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69204-0.
6. Ridding, G., Schluter, P. J., Hyett, J. A. & McLennan, A. C. (2014). Uterine artery pulsatility index assessment at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 36 (4), 299-304. doi: 10.1159/000361021.
7. Shahine, L. & Lathi, R. (2015). Recurrent Pregnancy Loss Evaluation and Treatment. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 42 (1), 117-134. doi: 10.1016/j.ogc.2014.10.002.
8. Welsh, A. W., Humphries, K., Congrove, D. O., Taylor, M. J. & Fisk, N. M. (2001). Developments of three-dimensional power Doppler ultrasound imaging of fetoplacental vasculature. *Ultrasound Med. Biol.*, 9, 1161-1170. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(01\)00409-4](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(01)00409-4).
9. placentарной дисфункции с позиции индивидуальных особенностей организма женщины. [Prevention of placental dysfunction from the standpoint of the individual peculiarities of the female body]. *Zdorove zhenshiny - Health of a woman*, 9 (75), 114-117.
10. Menshenina, T. A. (2012). Patogeneticheskie aspekty i prichiny nerazvivayushejsya beremennosti (obzor literatury). [Pathogenetic aspects and causes of non-developing pregnancy (review of literature)]. *Ural'skij medicinskij zhurnal - Urals Medical Journal*, 6, 15-20.
11. de Almeida Pimenta, E. J., Silva de Paula, C. F., Duarte Bonini Campos, J. A., Fox, K. A., Francisco, R., Ruano, R. & Zugaib, M. (2014). Three-dimensional sonographic assessment of placental volume and vascularization in pregnancies complicated by hypertensive disorders. *J. Ultrasound Med.*, 33 (3), 483-491. doi: 10.7863/ultra.33.3.483.
12. Ismail, A. M., Abbas, A. M., Ali, M. K. & Amin, A. F. (2018). Peri-conceptual progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *The J. of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31 (3), 388-394. doi: 10.1080/14767058.2017.1286315.
13. Rai, R. & Regan, L. (2006). Recurrent miscarriage. *Lancet*, 368 (9535), 601-11. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69204-0.
14. Ridding, G., Schluter, P. J., Hyett, J. A. & McLennan, A. C. (2014). Uterine artery pulsatility index assessment at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 36 (4), 299-304. doi: 10.1159/000361021.
15. Shahine, L. & Lathi, R. (2015). Recurrent Pregnancy Loss Evaluation and Treatment. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 42 (1), 117-134. doi: 10.1016/j.ogc.2014.10.002.
16. Welsh, A. W., Humphries, K., Congrove, D. O., Taylor, M. J. & Fisk, N. M. (2001). Developments of three-dimensional power Doppler ultrasound imaging of fetoplacental vasculature. *Ultrasound Med. Biol.*, 9, 1161-1170. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0301-5629\(01\)00409-4](https://doi.org/10.1016/S0301-5629(01)00409-4).

### References

1. Zaporozhan, V. M., Mishenko, V. P., Rudenko, I. V., Volchenko, O. V., Liskovskij, S. V. & Lavrinenko, G. L. (2012). Profilaktika

Булавенко О.В., Мунтян О.А., Коньков Д.Г., Фурман О.В.

### УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КРОВотоКА В СОСУДАХ МАТКИ В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ В АНАМНЕЗЕ

**Аннотация.** На сегодняшний день привычное невынашивание беременности является одной из основных проблем акушерства, гинекологии и репродуктологии. Частота невынашивания беременности достаточно высока, при этом боль-

шинство случаев прерывания беременности приходится на I триместр, а истинную причину довольно трудно установить. Целью работы является определение предикторов ранних репродуктивных потерь у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. В исследование было включено 88 женщин с привычным невынашиванием беременности (основная группа) и 50 женщин с физиологическим течением I триместра гестации (контрольная группа). Исследование проводилось на базе ВМКПБ №2. Были использованы следующие методы исследования: клинические, инструментальные, математико-статистические. Согласно результатам ретроспективного анализа женщин с привычным невынашиванием беременности за период с 2009 по 2016 годы установлено, что их количество ежегодно примерно одинаково. Хотя в 2015 году удельный вес случаев невынашивания беременности был наименьшим (10,68%) по сравнению с 2013 годом (18,29%) ( $p=0,008$ ), в дальнейшем удельный вес женщин с данной патологией увеличивался. Во время ультразвуковой оценки состояния кровотока в сосудах матки было выявлено, что индекс резистентности и пульсационный индекс у женщин основной группы был ниже, чем у женщин контрольной группы. Также было выявлено наличие сильной прямой корреляции между определенными показателями кровотока в маточных артериях и спиральных артериях. Итак, проведение ультразвукового исследования всем женщинам с привычным невынашиванием беременности в анамнезе и выявление изменений кровотока в сосудах матки даст нам возможность предусмотреть патологию плацентации еще на ранних этапах и своевременно корректировать выявленные изменения.

**Ключевые слова:** привычное невынашивание, кровотоки, I триместр беременности, сосуды матки.

**Bulavenko O.V., Muntyan O.A., Konkov D.H., Furman O.V.**

#### **ULTRASOUND CHARACTERISTICS OF BLOOD CIRCULATION IN UTERINE VESSELS IN THE I TRIMESTER OF PREGNANCY IN WOMEN WITH THE HISTORY OF RECURRENT MISCARRIAGE**

**Annotation.** Recurrent miscarriage is one of the main problems of obstetrics, gynecology and reproductive medicine. The incidence of recurrent miscarriage is fairly high, with most cases of abortion occurring at I trimester, and the true cause is difficult to establish. The aim of the work is to find out the predictors of early reproductive losses in women with a history of habitual miscarriage. The study included 88 women with a habitual miscarriage (the main group) and 50 women with a physiological course of I trimester of gestation (control group). The study was carried out on the basis of the Vinnitsa maternity hospital No. 2. The following research methods were used: clinical, instrumental, mathematical-statistical. Methods of research: clinical, laboratory, biochemical, instrumental, fluorescence spectroscopy, mathematical and statistical methods. According to the results of the retrospective analysis of women with the usual miscarriage during the period from 2009 to 2016 it was found that their number is approximately the same every year. Although in 2015, the proportion of non-pregnancy cases was the smallest (10.68%) compared with 2013 (18.29%) ( $p=0.008$ ), the share of women with this pathology continued to increase. During the ultrasound assessment of the blood flow in the uterine vessels, it was found that the index of resistance and pulsation index in women of the main group was lower than that of control group women. It was also found that there was a strong direct correlation between certain blood flow parameters in uterine arteries and spiral arteries. So, conducting an ultrasound study for all women with a history of unexplained pregnancy and detecting changes in the blood flow in the uterine vessels will enable us to predict the pathology of placenta in the early stages, and to timely correct the findings.

**Key words:** recurrent miscarriage, blood circulation, I trimester of pregnancy, uterine vessels.

---



DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-15

УДК: 616.728.2-007.2-001-072

## ДИНАМІКА ЗМІН КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ В ПРОЦЕСІ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ КОКСАРТРОЗОМ ПРИ КОРОТКО- ТА СЕРЕДНЬОСТРОКОВОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ

Луцишин В.Г.<sup>1</sup>, Калашніков А.В.<sup>2</sup>, Майко О.В.<sup>3</sup>, Майко В.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, м. Вінниця, 46, Україна, 210182),

<sup>2</sup>ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України" (вул. Бульварно-Кудрявська, 27, м. Київ, Україна, 01601),

<sup>3</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: drlutsyshyn@ukr.net

Статтю отримано 5 грудня 2017 р.; прийнято до друку 22 січня 2018 р.

**Анотація.** *Перебіг коксартрозу, його короткочасний та довготривалий прогноз залишаються в достатній мірі невідомими, а вплив того чи іншого методу лікування на перебіг захворювання та час настання незворотних змін досі є предметом наукового пошуку. Мета роботи - оцінити динаміку клінічних даних у хворих із початковими стадіями коксартрозу в інтервалі спостереження 1-5 років при різних схемах лікування, які включають як медикаментозну терапію, так і артроскопічне втручання. Проаналізована динаміка клінічних показників (з використанням модифікованої шкали Харріса) в процесі різних методів лікування (нестероїдні протизапальні препарати з / без хондропротектора або гіалуронової кислоти) з групою артроскопічно прооперованих пацієнтів через 1, 3 і 5 років з моменту верифікації діагнозу 225 пацієнтів з початковими стадіями коксартрозу. Всі отримані кількісні дані оброблені методами варіаційної статистики (тест Wilcoxon для 2-х груп залежних сукупностей та критерій Mann-Whitney U-test для 2-х груп незалежних сукупностей). Встановлено, що поєднання нестероїдної протизапальної терапії з симптом-модифікуючими препаратами сповільненої дії сприяє вирішенню окремих терапевтичних завдань у хворих із коксартрозом впродовж коротко- та середньострокового періоду спостереження. Прийом хондропротекторів покращує ефективність контролю больового синдрому, а внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти сприяє більш тривалому збереженню рухової функції враженого суглоба. Найбільш ефективним методом у подоланні прогресування втрати рухової функції кульшового суглоба та збільшення інтенсивності больового синдрому є артроскопічне лікування. Отримані дані дозволяють стверджувати, що артроскопія має патогенетичну та профілактичну спрямованість, уповільнює прогресування захворювання та, як наслідок, покращує якість життя пацієнта.*

**Ключові слова:** коксартроз, лікування, аналіз динаміки клінічних показників.

### Вступ

Дистрофічні захворювання суглобів, котрі спричинені дегенерацією суглобового хряща, в сучасній науковій літературі об'єднуються в поняття "остеоартроз". У західних країнах рентгенологічні ознаки цього захворювання зустрічаються у більшості осіб понад 65 років і приблизно у 80% осіб понад 75 років. Серед жителів США старше 30 років симптоматичний остеоартроз кульшового суглоба зустрічається приблизно у 3% населення [1, 2, 6].

Увагу до даної проблеми обумовлено втратою працездатності та інвалідністю, а також наявністю хронічного больового синдрому, котрий значно знижує якість життя, а на пізніх стадіях і зниженням здатності до самообслуговування [5, 11, 14]. Якщо раніше остеоартроз розглядали як проблему людей старшого віку, то сучасні дослідження підтверджують факт "омолодження" цієї патології, причому збільшення в працездатному віці запущених форм хвороби [2, 3].

Останнім часом існує консенсус у відношенні того, що ефективність знеболення є одним із ключових напрямів лікування остеоартрозу. Згідно з сучасною класифікацією препаратів, котрі використовуються для лікування остеоартрозу, їх розділяють на дві групи: симптоматичні засоби швидкої дії (нестероїдні протизапальні препарати - НПЗП, ацетамінофен, опіоїдні анальгетики, глюкокорти-

костероїдні препарати) та симптом-модифікуючі препарати сповільненої дії (SYSADOA) (хондропротектори, гіалуронова кислота, неомілювані сполуки авокадо, діацереїн, глюкозамін) [16]. Питанням ефективності цих препаратів присвячені численні дослідження [4, 9, 10, 12, 13, 15], хоча й залишається під великим сумнівом кінцева ефективність сучасного лікування (що модифікує перебіг хвороби), його вплив на віддалені наслідки захворювання. Крім цього, перебіг процесу, його короткочасний та довготривалий прогноз залишаються в достатній мірі невідомими, а вплив того чи іншого методу лікування на перебіг захворювання та час настання незворотних змін досі є предметом наукового пошуку.

*Мета роботи - оцінити динаміку клінічних даних у хворих із початковими стадіями коксартрозу в інтервалі спостереження 1-5 років при різних схемах лікування, котрі включають як медикаментозну терапію, так і артроскопічне втручання.*

### Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 225 (125 чоловіків, 100 жінок) хворих із I-II стадіями посттравматичного та ідіопатичного коксартрозу через 1 та 5 років з моменту верифікації діагнозу та початку лікування на базі відділення травматології та ортопедії Вінницької облас-

ної лікарні імені М. І. Пирогова з січня 2000 до грудня 2015 року. Всі хворі дали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Хворі були розподілені на 4 групи, котрі були порівнянні за статтю, віком, тривалістю та стадією захворювання, індексом маси тіла. Групу №1, №2 та №3 склали по 40 хворих, котрі отримували відповідно нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), НПЗЗ + хондропротектор, НПЗЗ + внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти. Пацієнтам групи №4 (n=105) була виконана артроскопічне відновлення конгруентності суглобу (парціальна резекція ацетабулярної губи та/або остеохондропластика голівки стегнової кістки та/або ацетабулярна остеохондропластика).

Хворим в термінах спостереження 1, 3 та 5 років було проведено клінічне обстеження, котре включало вивчення ходи, оцінку амплітуди рухів та витривалості кульшового суглоба, основних функціональних змішаних рухів, таких як сісти/встати/сісти, підняття/спуск по сходах та дії, пов'язані з рівновагою, а також анкетуванням, за яким інтенсивність болю оцінювали за візуально-аналоговою шкалою болю (ВАШ, visual analog scale, VAS) [6, 8], рухову функцію кульшового суглоба - за модифікованою шкалою Харріса [7]. Кінцевою точкою дослідження було визначення частки пацієнтів, котрі потребували тотального ендопротезування кульшового суглоба та термінів розвитку інвалідизації, що стала показом до заміни суглоба.

Усі отримані кількісні дані оброблені методами варіаційної статистики. Кількісні параметри у таблицях представлені у вигляді  $M \pm \sigma$  (середнє значення  $\pm$  середнє квадратичне відхилення). Для порівняння даних застосовували тест Вилкоксона (тест Wilcoxon) для 2-х груп залежних сукупностей та U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U-test) для 2-х груп незалежних сукупностей. Статистичну обробку даних проводили у статистичному пакеті SPSS 20 (©SPSS Inc.).

### Результати. Обговорення

При оцінці показників функції кульшового суглоба за шкалою Харріса та інтенсивності больового синдрому за ВАШ у хворих групи №1 (хворі, які приймали НПЗЗ) було зафіксовано наступний розподіл показників за шкалами (рис. 1).

При порівнянні даних на етапах дослідження в групі №1 за допомогою тесту Wilcoxon для двох залежних вибірок доведено значущі відмінності щодо оцінки рухової функції кульшового суглоба за шкалою Харріса через 3 роки ( $|z| = -4,48$ ;  $p < 0,001$ ) та через 5 років ( $|z| = -3,24$ ;  $p = 0,001$ ) та інтенсивності больового синдрому за шкалою ВАШ через 1 рік ( $|z| = -3,1$ ;  $p = 0,002$ ), через 3 роки ( $|z| = -3,12$ ;  $p = 0,002$ ) та через 5 років ( $|z| = -3,0$ ;  $p = 0,003$ ). Отримані дані демонструють прогресуючий характер коксартрозу зі збільшенням інтенсивності больового синдрому та погіршенням рухової функції кульшового суглоба як при коротко-, так і середньостроковому періоді спостереження. Ця група була використана в якості контрольної під час порівняння ефектів у інших групах.

Для визначення відмінностей між групами №1 і групою №2 (хворі, котрі приймали НПЗЗ + хондропротектор) проведено розрахунок середніх значень, різниць середніх значень досліджуваних параметрів та їхнє порівняння для двох незалежних вибірок.

У процесі порівняння кінцевих і початкових даних у хворих з групи, що отримувала НПЗЗ, та групи, яка приймала НПЗЗ і хондропротектор, отримано значущі відмінності в динаміці порушення рухової функції кульшового суглоба на 5 році ( $p = 0,009$ ) та інтенсивності больового синдрому на 1 та 5 році спостереження та лікування,  $p = 0,001$  та  $p = 0,005$  відповідно (табл. 1). Отже, порівняння динаміки вказаних показників демонструє більш швидкі темпи прогресування порушення рухової функції кульшового суглоба та зниження ефективності контролю больового синдрому у пацієнтів групи НПЗЗ впродовж п'ятирічного періоду спостереження в порівнянні з групою хворих, які приймали НПЗЗ і хондропротектор.

Достовірної різниці в частоті хворих, які потребували тотального ендопротезування ураженого суглоба, між групами №1 та №2 на зазначених етапах спостереження виявлено не було: через 1 рік заміну враженого суглоба потребували 6 (15%) хворих групи НПЗЗ та 4 (10%) хворих з групи НПЗЗ/хондропротектор; через 3 роки -

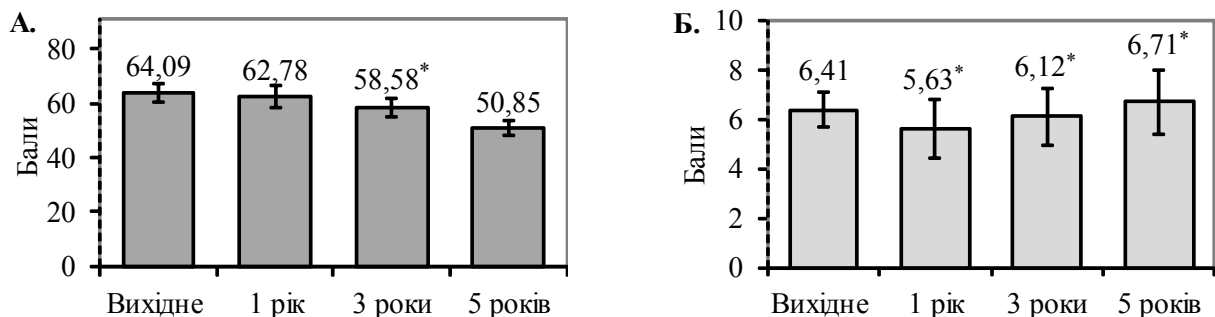


Рис. 1. Показники рухової функції кульшового суглоба за шкалою Харріса (А) та інтенсивності больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою (Б) у хворих групи №1 через 1 рік (n=40), 3 роки (n=34) та через 5 років (n=23) після початку спостереження та лікування.

Примітка. \* - рівень значущості відмінностей показників порівняно з попереднім етапом дослідження  $p < 0,01$ .

13 (38,2%) та 12 (33,3%) та через 5 років - 13 (61,9%) та 13 (54,2%) відповідно.

У процесі порівняння різниць даних на етапах дослідження у хворих з групи, що отримувала НПЗЗ (група №1), та групи, яким призначали НПЗЗ та гіалуронову кислоту (група №3), отримано значущі відмінності в динаміці змін порушення рухової функції кульшового суглоба на 1 та 3 роках ( $p=0,003$  та  $p=0,015$  відповідно) та інтенсивності больового синдрому на 1 та 5 році спостереження та лікування ( $p<0,001$  та  $p=0,001$ ) (табл. 2). Отже, порівняння динаміки вказаних показників показало, що в порівнянні з групою хворих, котрим призначали НПЗЗ та гіалуронову кислоту, хворі групи НПЗЗ також мали більш швидкі темпи прогресування порушення рухової функції кульшового суглоба та зниження ефективності контролю больового синдрому.

При порівнянні частоти хворих, які потребували тотального ендопротезування ураженого суглоба на зазначених етапах спостереження, достовірної різниці між групами №1 та №3 також виявлено не було.

Нарешті, порівняння різниць даних на етапах дослідження групи, яка приймала НПЗЗ (група №1), та пацієнтів із групи, яким виконали артроскопічне лікування (група №4), отримано значущі відмінності в динаміці порушення рухової функції кульшового суглоба на 1, 3, 5 році та інтенсивності больового синдрому на 1 та 5 році спостереження та лікування (табл. 3). Порівняння динаміки вказаних показників демонструє більш швидкі темпи прогресування порушення рухової функції кульшового суглоба та зниження ефективності контролю больового синдрому у пацієнтів групи НПЗЗ впродовж п'ятирічного періоду спостереження в порівнянні з групою артроскопічного лікування.

З'ясовано, що частка хворих, які потребували тотального ендопротезування ураженого суглоба, на всіх зазначених етапах спостереження була достовірно меншою в групі пацієнтів після артроскопічного лікування: через 1 рік 3,8% проти 15% в групі №1 (СШ: 0,22; ДІ: [0,06-0,084],  $p=0,02$ ); через 3 роки - 14,9% проти 38,2% (СШ: 0,28; ДІ: [0,12-0,68],  $p=0,004$ ); та через 5 років - 33,7% проти 61,9% відповідно (СШ: 0,31; ДІ: [0,11-0,84],  $p=0,002$ ).

Таким чином, аналіз динаміки основних клінічних проявів коксартрозу показав, що прийом НПЗЗ є достатньо ефективним самостійним заходом щодо зменшення больового синдрому при короткотривалому спостереженні (1-3 роки), але через 5 років відбувається зменшення ефективності контролю больового синдрому, що ймовірно пов'язано з прогресуючим погіршенням рухової функції кульшового, відміченої у хворих групи НПЗЗ на 2% в порівнянні з вихідними даними впродовж 1 року спостереження та лікування, на 8,6% та 20,7% впродовж 3 та 5 років. Це, безумовно, свідчить про прогресуючий характер коксартрозу зі збільшенням інтенсивності больового синдрому та погіршенням рухової функції кульшового суглоба при коротко- і особливо середньостроковому періоді спостереження.

**Таблиця 1.** Відмінності динаміки порушення рухової функції кульшового суглоба та інтенсивності больового синдрому між групами нестероїдні протизапальні засоби та нестероїдні протизапальні засоби/хондропротектор.

Показники	Етапи спостереження	Група №1	Група №2	Значення $t_{st}$
		$M \pm \mu$ різниці	$M \pm \mu$ різниці	
Оцінка за шкалою Харріса, бали	1 рік	-1,31±4,58	-0,69±3,86	-0,59
	3 роки	-5,85±3,0	-5,86±3,63	0,01
	5 років	-10,23±0,83	-7,94±3,0**	-2,92
Оцінка за ВАШ, бали	1 рік	-0,78±1,184	-1,93±1,54*	3,46
	3 роки	0,31±1,46	0,36±11,22	-0,16
	5 років	0,64±0,50	0,17±0,38**	3,09

**Примітки:** у таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні помилки середніх ( $\mu$ ); \* - рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою  $p<0,01$ ; \*\* - рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою  $p<0,001$ .

**Таблиця 2.** Відмінності динаміки порушення рухової функції кульшового суглоба та інтенсивності больового синдрому між групами нестероїдні протизапальні засоби та нестероїдні протизапальні засоби/гіалуронова кислота.

Показники	Етапи спостереження	Група №1	Група №3	Значення $t_{st}$
		$M \pm \mu$ різниці	$M \pm \mu$ різниці	
Оцінка за шкалою Харріса, бали	1 рік	-1,31±4,58	3,3±7,28**	-3,12
	3 роки	-5,85±3,0	-3,35±4,43*	-2,49
	5 років	-10,23±0,83	-8,04±6,0	-1,3
Оцінка за ВАШ, бали	1 рік	-0,78±1,184	-2,33±2,13**	3,67
	3 роки	0,31±1,46	-0,18±2,27	0,96
	5 років	0,64±0,5	-1,45±3,8**	3,4

**Примітки:** наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні помилки середніх ( $\mu$ ); \* - рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою  $p<0,05$ ; \*\* - рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою  $p<0,01$ .

**Таблиця 3.** Відмінності динаміки порушення рухової функції кульшового суглоба та інтенсивності больового синдрому між групами нестероїдні протизапальні засоби та артроскопія.

Показники	Етапи спостереження	Група №1	Група №4	Значення $t_{st}$
		$M \pm \mu$ різниці	$M \pm \mu$ різниці	
Оцінка за шкалою Харріса, бали	1 рік	-1,31±4,58	10,89±0,73**	11,32
	3 роки	-5,85±3,0	0,09±0,7**	6,46
	5 років	-10,23±0,83	-4,22±0,65**	8,75
Оцінка за ВАШ, бали	1 рік	-0,78±1,18	-5,03±1,11**	-18,6
	3 роки	0,31±1,46	0,37±1,21	0,19
	5 років	0,64±0,5	0,27±0,69*	-2,46

**Примітки:** наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні помилки середніх ( $\mu$ ); \* - рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою  $p<0,05$ ; \*\* - рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою  $p<0,001$ .

При порівнянні з рештою груп можна зробити висновки, що поєднання даної практики з симптом-моди-

фікуючими препаратами сповільненої дії дає потужніші ефекти: прийом хондропротекторів покращує ефективність контролю больового синдрому (ефект зберігається впродовж всього 5-тирічного періоду спостереження), внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти сприяє більш тривалому збереженню рухової функції враженого суглоба. Однак, на сьогоднішній день найбільш ефективно вирішити головні терапевтичні завдання, забезпечити ефективний контроль болю та сповільнити прогресування погіршення рухової функції кульшового суглоба дозволяє артроскопічне лікування на початкових стадія коксартрозу. Отримані дані дозволяють стверджувати, що артроскопія має патогенетичну та профілактичну спрямованість, сповільнює прогресування захворювання та, як наслідок, покращує якість життя пацієнта.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено, що поєднання нестероїдної проти-запальної терпії з симптом-модифікуючими препара-

тами сповільненої дії сприяє вирішенню окремих терапевтичних завдань у хворих із коксартрозом впродовж коротко- та середньострокового періоду спостереження. Прийом хондропротекторів покращує ефективність контролю больового синдрому (ефект зберігається впродовж всього 5-тирічного періоду спостереження), внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти сприяє більш тривалому збереженню рухової функції враженого суглоба.

2. Найбільш ефективним методом у подоланні прогресування втрати рухової функції кульшового суглоба та збільшення інтенсивності больового синдрому є артроскопічне лікування.

Подальші клінічні дослідження з визначення ефективності різних консервативних та оперативних методик у хворих із початковими стадіями коксартрозу з метою попередження втрати рухової активності та інтенсивності больового синдрому сприятиме покращенню лікування цієї категорії хворих та визначенню оптимальної тактики реабілітаційних заходів на різних етапах медичної та соціальної реабілітації.

### Список посилань

1. Бур'янов, О. А., & Омельченко, Т. М. (2011). Лікування остеоартрозу в рамках доказової медицини. *Здоров'я України*, 1, 12-14.
2. Миронов, С. П., Омеляненко, Н. П., & Орleckий, А. К. (2001). Остеоартроз: Современное состояние проблемы (аналитический обзор). *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*, 2, 96-99.
3. Яременко, Д. О., Шевченко О. Г., & Голубова, І. В. (2008). Стан і структура первинної інвалідності при захворюваннях суглобів. *Літопис травматології та ортопедії*, 1-2, 133-135.
4. Bruy're, O., Altman, R. D., & Reginster, J. Y. (2016). Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*, 45 (4), 12-17. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.011.
5. Ethgen, O., Bruy're, O., & Richy, F. (2004). Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty. A qualitative and systematic review of the literature. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 5 (86A), 963-974. DOI: 10.2106/00004623-200405000-00012.
6. Frank, J. M., Harris, J. D., & Erickson, B. J. (2015). Prevalence of Femoroacetabular Impingement Imaging Findings in Asymptomatic Volunteers: A Systematic Review. *Arthroscopy*, 6 (31), 1199-1204. doi: 10.1016/j.arthro.2014.11.042.
7. Harris, W. H. (1969). Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment of mold arthroplasty. *J. Bone Jt Surg.*, 54A, 61-76.
8. Hawker, G. A., Mian, S., & Kendzerska, T. (2011). Measures of adult pain. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 11 (63), 240-252. doi: 10.1002/acr.20543.
9. Puljak, L., Marin, A., & Vrdoljak, D. (2017). Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 5: CD009865. doi: 10.1002/14651858.CD009865.pub2.
10. Roman-Blas, J. A., Castañeda, S., Sánchez-Pernaute, O., Largo, R. & Herrero-Beaumont, G. (2017). Combined Treatment With Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate Shows No Superiority Over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients With Knee Osteoarthritis: A Six-Month Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.*, 1(69), 77-85. doi: 10.1002/art.39819.
11. Salaffi, F., Carotti, M., & Stancati, A. (2005). Health-related quality of life in older adults with symptomatic hip and knee osteoarthritis: a comparison with matched healthy controls. *Aging. Clin. Exp. Res.*, 4(17), 255-263. DOI: 10.1007/s10067-004-0965-9.
12. Singh, J. A., Noorbaloochi, S., & Mac Donald, R. (2015). Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
13. Vasiliadis, H. S., & Tsikopoulos, K. (2017). Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. *World J. Orthop.*, 1(8), 1-11. doi: 10.5312/wjo.v8.i1.1.
14. Wesseling, J., Welsing, P. M., & Bierma-Zeinstra, S. M. (2013). Impact of self-reported comorbidity on physical and mental health status in early symptomatic osteoarthritis: the CHECK (Cohort Hip and Cohort Knee) study. *Rheumatology (Oxford)*, 1 (52), 180-188. doi: 10.1093/rheumatology/kes288.
15. Witteveen, A. G., Hofstad, C. J., & Kerckhoffs, G. M. (2015). Hyaluronic acid and other conservative treatment options for osteoarthritis of the ankle. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10:CD010643. doi: 10.1002/14651858.CD010643.pub2.
16. Zhang, W., Doherty, M. & Arden, N. (2005). EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 5(64), 669-681. DOI: 10.1136/ard.2004.028886.

### References

1. Burianov, O. A. & Omelchenko, T. M. (2011). Likuvannia osteoartrozu v ramkakh dokazovoi medytsyny [Treatment of osteoarthritis within the framework of evidence-based medicine]. *Zdorovia Ukrainy - Health of Ukraine*, 1, 12-14.
2. Mironov, S. P., Omelyanenko, N. P. & Orleckij, A. K. (2001). Osteoartroz: Sovremennoe sostoyanie problemy (analiticheskij obzor). [Osteoarthritis: Current state of the

- problem (analytical review)]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova - Herald of traumatology and orthopedics named after N.N. Priorov*, 2, 96-99.
- Iaremenko, D. O., Shevchenko O. H. & Holubova, I. V. (2008). Stan i struktura pervynnoi invalidnosti pry zakhvoriuvanniakh suhlobov. [Condition and structure of primary disability in joint diseases]. *Litopys travmatologii ta ortopedii - Chronicle of traumatology and orthopedics*, 1-2, 133-135.
  - Bruyere, O., Altman, R. D. & Reginster, J. Y. (2016). Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin. Arthritis Rheum.*, 45(4), 12-17. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.011.
  - Ethgen, O., Bruyere, O. & Richy, F. (2004). Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty. A qualitative and systematic review of the literature. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 5(86A), 963-974. DOI: 10.2106/00004623-200405000-00012.
  - Frank, J. M., Harris, J. D., & Erickson, B. J. (2015). Prevalence of Femoroacetabular Impingement Imaging Findings in Asymptomatic Volunteers: A Systematic Review. *Arthroscopy*, 6(31), 1199-1204. doi: 10.1016/j.arthro.2014.11.042.
  - Harris, W. H. (1969). Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment of mold arthroplasty. *J. Bone Jt. Surg.*, 54A, 61-76.
  - Hawker, G. A., Mian, S., & Kendzerska, T. (2011). Measures of adult pain. *Arthritis Care Res.* (Hoboken), 11(63), 240-252. doi: 10.1002/acr.20543.
  - Puljak, L., Marin, A., & Vrdoljak, D. (2017). Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 5: CD009865. doi: 10.1002/14651858.CD009865.pub2.
  - Roman-Blas, J. A., Castaleda, S., Sanchez-Pernaute, O., Largo, R. & Herrero-Beaumont, G. (2017). Combined Treatment With Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate Shows No Superiority Over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients With Knee Osteoarthritis: A Six-Month Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.*, 1(69), 77-85. doi: 10.1002/art.39819.
  - Salaffi, F., Carotti, M., & Stancati, A. (2005). Health-related quality of life in older adults with symptomatic hip and knee osteoarthritis: a comparison with matched healthy controls. *Aging. Clin. Exp. Res.*, 4(17), 255-263. DOI:10.1007/s10067-004-0965-9.
  - Singh, J. A., Noorbaloochi, S., & Mac Donald, R. (2015). Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
  - Vasiladis, H. S., & Tsikopoulos, K. (2017). Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. *World J. Orthop.*, 1(8), 1-11. doi:10.5312/wjo.v8.i1.1.
  - Wesseling, J., Welsing, P. M., & Bierma-Zeinstra, S. M. (2013). Impact of self-reported comorbidity on physical and mental health status in early symptomatic osteoarthritis: the CHECK (Cohort Hip and Cohort Knee) study. *Rheumatology (Oxford)*, 1(52), 180-188. doi: 10.1093/rheumatology/kes288.
  - Witteveen, A. G., Hofstad, C. J., & Kerkhoffs, G. M. (2015). Hyaluronic acid and other conservative treatment options for osteoarthritis of the ankle. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10:CD010643. doi: 10.1002/14651858.CD010643.pub2.
  - Zhang, W., Doherty, M., & Arden, N. (2005). EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 5(64), 669-681. DOI: 10.1136/ard.2004.028886.

Луцишин В.Г., Калашников А.В., Майко О.В., Майко В.М.

#### ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПРОЦЕССЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КОКСАРТРОЗОМ ПРИ КРАТКО- И СРЕДНЕСРОЧНОМ НАБЛЮДЕНИИ

**Аннотация.** Течение коксартроза, его кратковременный и длительный прогноз остаются в достаточной мере неизвестными, а воздействие того или иного метода лечения на течение заболевания и время наступления необратимых изменений до сих пор являются предметом научного поиска. Цель работы - оценить динамику клинических данных у больных с начальными стадиями коксартроза в интервале наблюдения 1-5 лет при разных схемах лечения, которые включают как медикаментозную терапию, так и артроскопическое вмешательство. Проанализирована динамика клинических показателей (с использованием модифицированной шкалы Харриса) в процессе различных методов лечения (нестероидные противовоспалительные препараты с / без хондропротектора или гиалуроновой кислоты) с группой артроскопически прооперированных пациентов через 1, 3 и 5 лет с момента верификации диагноза 225 пациентов с начальными стадиями коксартроза. Все полученные количественные данные обработаны методами вариационной статистики (тест Wilcoxon для 2-х групп зависимых совокупностей и критерий Mann-Whitney U-test для 2-х групп независимых совокупностей). Установлено, что сочетание нестероидной противовоспалительной терапии с симптом-модифицирующими препаратами замедленного действия способствует решению отдельных терапевтических задач у больных с коксартрозом в течение кратко- и среднесрочного периода наблюдения. Прием хондропротекторов улучшает эффективность контроля болевого синдрома, а внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты способствует более длительному сохранению двигательной функции пораженного сустава. Наиболее эффективным методом в преодолении прогрессирования потери двигательной функции тазобедренного сустава и увеличение интенсивности болевого синдрома является артроскопическое лечение. Полученные данные позволяют утверждать, что артроскопия имеет патогенетическую и профилактическую направленность, замедляет прогрессирование заболевания и, как следствие, улучшает качество жизни пациента.

**Ключевые слова:** коксартроз, лечение, анализ динамики клинических показателей.

Lutsyshyn V.G., Kalashnikov A.V., Maiko O.V., Maiko V.M.

#### IMPACT OF DIFFERENT METHODS OF TREATMENT OF HIP OSTEOARTHRITIS ON THE CLINICAL MANIFESTATIONS DURING SHORT- AND LONG-TERM OBSERVATION

**Annotation.** The course of coxarthrosis, its short-term and long-term prognosis remains sufficiently unknown, and the influence of one or another method of treatment on the course of the disease and the time of onset of irreversible changes is still the subject of scientific research. The aim of the study is to evaluate the dynamics of clinical data in patients with the initial stages of coxarthrosis in the observation interval of 1-5 years with various treatment regimens that include both medical therapy and arthroscopic intervention. The analysis of the dynamics of clinical parameters (using the modified Harris scale) in the course of various treatment methods (non-steroidal anti-inflammatory drugs with / without chondroprotector or hyaluronic acid) with a group of arthroscopically operated patients

*was carried out after 1, 3 and 5 years from the diagnosis of 225 patients with initial stages coxarthrosis. All quantitative data obtained are processed by variational statistics methods (Wilcoxon test for 2 groups of dependent populations and Mann-Whitney U-test for 2 groups of independent populations). It has been established that the combination of NSAID therapy with symptom-modifying delayed-action drugs contributes to the solution of individual therapeutic problems in patients with coxarthrosis during the short and medium term observation period. Reception of chondroprotectors improves the effectiveness of pain control, intra-articular administration of hyaluronic acid contributes to a longer preservation of the motor function of the affected joint. The most effective method in overcoming the progression of loss of motor function of the hip joint and increasing the intensity of the pain syndrome is arthroscopic treatment. The obtained data allow us to state that arthroscopy has a pathogenetic and preventive orientation, slows the progression of the disease and, as a consequence, improves the patient's quality of life.*

**Keywords:** *hip osteoarthritis, treatment, analysis of the dynamics of clinical parameters.*

---

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-16

УДК: 616-98-053:577.112.083

## ЛАКТОФЕРРИН, ЯК ПОКАЗНИК ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ МОНОНУКЛЕОЗІ У ДІТЕЙ

Бобрук С.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: doctorbobruk@gmail.com

Статтю отримано 21 грудня 2017 р.; прийнято до друку 22 січня 2018 р.

**Анотація.** Мета роботи - провести дослідження рівня лактоферрину у пацієнтів з ІМ під час госпіталізації та через 14 днів та порівняти результати з такими, що визначаються у відносно здорової групи пацієнтів. Під спостереженням знаходилися 55 дітей віком від 1 до 17 років, що отримували курс стаціонарного лікування у Вінницькій обласній клінічній дитячій інфекційній лікарні з приводу інфекційного мононуклеозу. Враховуючи складності під час отримання інтравенозного матеріалу у дітей в стані захворювання, в якості досліджуваного матеріалу було обрано орофарингеальний секрет (ротову рідину), яку отримували вранці натще у вертикальному положенні тіла вільним самопливом на 1 та 14 день від поступлення до стаціонару. Для дослідження використовували імуноферментний метод (ІФА, ELISA). Визначали показник за допомогою реактивів фірми "БЕКТОР-БЕСТ", РФ, методом твердофазного ІФА, аналізатором Stat Fax 2100, США. З метою порівняння та аналізу отриманих результатів, аналогічні обстеження отримали 55 відносно здорових дітей, які перебували на обліку в центрі медико-соціальної допомоги м. Вінниця, в день "здорової дитини". Інфекційний мононуклеоз представляє собою вірусне захворювання з поліморфним клінічним перебігом. Серед етіологічних чинників ІМ виступають герпесвіруси, які здатні вражати майже всі органи та системи. Найбільших змін зазнає саме імунна система, порушення з боку якої і призводить до тривалого перебігу запалення та хронізації процесу. Проведене порівняльне дослідження концентрації лактоферрину в орофарингеальній рідині у хворих на ІМ та у здорових дітей свідчить про значне його зростання в умовах інфекційного процесу ( $4919,2 \pm 117,9$  та  $753,2 \pm 16,3$  нг/мл, відповідно, при  $p < 0,01$ ). Це є абсолютно закономірним, адже в умовах захворювання дія лактоферрину направлена на активацію імунокомпетентних клітин для боротьби з інфекційним агентом. Серед обстежених дітей більшість склали хворі на ІМ зумовлений EBV (41,8% - 23 дитини). Відповідно і рівень лактоферрину у цієї категорії дітей був найвищим ( $6114,1 \pm 120,9$  нг/мл). Це свідчить про значні запальні структурні зміни у цієї категорії дітей, до яких призводить цей вірус. Найменші значення лактоферрину мали діти, що виділяли HHV6 - ( $3768,4 \pm 115,8$ ) нг/мл. Дослідивши показники лактоферрину в орофарингеальній рідині у дітей в динаміці через 14 діб, ми порівняли отримані дані з попередніми. Отже, діти хворі на ІМ після отриманого курсу лікування не мали достовірної різниці між показниками ( $4919,2 \pm 117,9$  та  $4317,8 \pm 113,6$  нг/мл відповідно, при  $p > 0,05$ ). Отримані дані свідчать на користь не завершення інфекційного процесу в момент настання клінічного одужання. Отже, дослідження рівня лактоферрину в орофарингеальній рідині дозволяє здійснити аналіз імунологічних порушень неінвазивним методом. Це є надзвичайно важливо, так як венозний доступ у хворих дітей є обмеженим. Значення лактоферрину може слугувати показником завершення запального процесу, або ж окреслити категорію дітей які мають хронічне запалення.

**Ключові слова:** інфекційний мононуклеоз, лактоферрин, діти, ротоглотковий секрет.

### Вступ

Інфекційний мононуклеоз (ІМ) - це гостре інфекційне захворювання, яке відоме людству вже майже 150 років. На сьогоднішній день у його розвитку доведеним вважається роль герпесвірусів. Та складність специфічної діагностики не завжди дає можливість чітко встановити етіологічний чинник ІМ, тому визначення хвороби, переважно, базується на наявному типовому симптомокомплексі [1].

Серед основних проявів ІМ виділяють тривалу лихоманку, генералізовану лімфаденопатію, гепатоспленомегалію та тонзиліт, який може носити не лише вірусне походження а й бактеріальне. Все це виникає внаслідок циклічного розмноження збудника хвороби, імунодефіциту на фоні пожиттєвої персистенції і тривалого інфікування органів та систем, що створює загрозу імунній системі дитини, шляхом пригнічення основних її ланок захисту [2, 4].

Ключові питання імунітету набувають все більшої актуальності у зв'язку з чинниками, які його порушують, зокрема - з вірусоіндукованою імунопатологією, до

якої відноситься інфекційний мононуклеоз [5, 6]. Тому, дослідження стану як загального, а враховуючи й серйозні зміни в ротоглотці у хворих на ІМ дітей, так і місцевого імунітету є досить актуальним в питанні подальшого ведення хворих та їх реабілітації.

Важливим показником у розвитку запального процесу в ротоглотці у хворих на ІМ дітей є лактоферрин. Міститься захисний білок у всіх рідких середовищах організму, але, оскільки він функціонально є "захисником" слизових, як вхідних воріт для патогенів, його максимальна концентрація зосереджується в секреторних рідинах макроорганізму.

Приймаючи участь у системі гуморального імунітету, лактоферрин зв'язується з ліпосахаридами патогенів, руйнує їх оболонки, вилучає з клітин залізо, чим позбавляє їх життєдіяльності [3]. Прогностично сприятливим є зростання рівня лактоферрину при ІМ та зниження його показників при настанні клінічного одужання. Таким чином, лактоферрин необхідний хворому організму для боротьби з інфекційним процесом, а здоро-

вому - для запобігання хвороби.

Мета роботи - дослідити рівень лактоферрину у хворих на ІМ дітей при поступленні до стаціонару та на 14 добу та порівняти отримані показники з тими, які визначаються у відносно здорової групи обстежених.

### Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилися 55 дітей віком від 1 до 17 років, що отримували курс стаціонарного лікування у Вінницькій обласній клінічній дитячій інфекційній лікарні з приводу інфекційного мононуклеозу. Враховуючи складності під час отримання інтравенозного матеріалу у дітей у стані захворювання, в якості досліджуваного матеріалу було обрано орофарингеальний секрет (ротову рідину), яку отримували вранці натще у вертикальному положенні тіла вільним самопливом на 1 та 14 день від поступлення до стаціонару. Для дослідження використовували імуноферментний метод (ІФА, ELISA). Визначали показник за допомогою реактивів фірми "ВЕКТОР-БЕСТ", РФ, методом твердофазного ІФА, аналізатором Stat Fax 2100, США.

З метою порівняння та аналізу отриманих результатів, аналогічні обстеження отримали 55 відносно здорових дітей, які перебували на обліку в центрі медико-соціальної допомоги м. Вінниця, в день "здорової дитини".

### Результати. Обговорення

Порівнюючи отримані дані дослідження рівня лактоферрину у дітей хворих на ІМ (основна група) з показниками у відносно здорових (контрольна група), слід зазначити, що у хворих дітей рівень лактоферрину збільшений більше, ніж у 5 разів (табл. 1).

Абсолютно закономірним стало зростання лактоферрину у хворих дітей, що свідчить про активацію залізовмісного білка при наявному запальному процесі, показником якого він може слугувати. Тоді як у здорових дітей контрольної групи рівень лактоферрину був в межах нормативних значень (600-900 нг/мл).

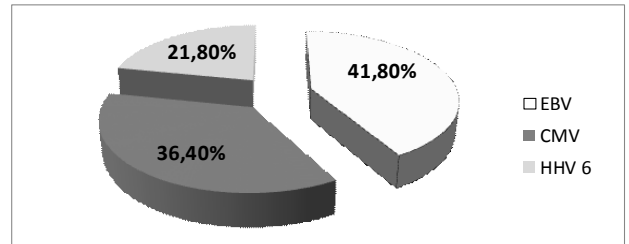
Розподіливши хворих за етіологічним чинником ІМ, ми поставили за мету визначити, при якому із збудників захворювання лактоферрин має найвищі показники, а у яких випадках найвищі. Так, серед 55 дітей хворих на ІМ - 23 дитини (41,8%) виділяли вірус Епштейна-Барр (EBV), 20 хворих (36,4%) мали цитомегаловірус (CMV) та 12 дітей (21,8%) - герпес людини 6 типу (HHV6 типу) (рис. 1).

Отже, дослідивши рівень лактоферрину у дітей з різним етіологічним чинником ІМ, слід зауважити, що найвищі показники залізовмісного білка визначали у дітей з HHV6 - (3768,4±115,8) нг/мл, тоді як найвищі значення лактоферрину спостерігали у дітей які виділяли EBV (6114,1±120,9) нг/мл, що можна пояснити убіквітарністю та пантропністю віруса, який є найпоширенішим серед інших збудників ІМ (табл. 2). Подібні

**Таблиця 1.** Концентрація лактоферрину в орофарингеальному секреті у дітей основної та контрольної групи (розрахунок цифрових даних за критерієм Манна-Уїтні (p)).

Показники та одиниці вимірювання	Основна група n=55	Контрольна група n=55
Лактоферрин (нг/мл)	4919,2 [5037,1-4801,3]	753,2 [769,5-736,9]
p	<0,01	

**Примітка.** p<0,01 статистично достовірна різниця між двома групами.



**Рис. 1.** Розподіл дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, залежно від етіологічного чинника.

**Таблиця 2.** Концентрація лактоферрину в орофарингеальному секреті дітей хворих на інфекційний мононуклеоз в залежності від етіологічного чинника.

Показники та одиниці вимірювання	EBV, n=23	CMV, n=20	HHV6, n=12
	M±m		
Лактоферрин (нг/мл)	6114,1±120,9	4875,2±116,9	3768,4±115,8

**Таблиця 3.** Порівняльна характеристика рівня лактоферрину у дітей хворих на ІМ на 1 та 14 добу від початку лікування.

Показники та одиниці вимірювання	На 1 добу, n=55	На 14 добу, n=55
	M±m	
Лактоферрин (нг/мл)	4919,2±117,9	4317,8±113,6
p	>0,05	

**Примітка.** p>0,05 статистично не достовірна різниця між двома групами.

зміни в ротівому секреті у хворих на ІМ є свідченням пошкодження тканин, активної дегрануляції нейтрофілів під впливом вірусної та бактеріальної контамінації, яка направлена на імунообумовлену альтерацію тканин.

Абсолютно очікуваним було зростання рівня лактоферрину у дітей хворих на ІМ, коли в клінічній картині переважають ознаки запального та інтоксикаційного синдрому. Тому, було поставлено за мету дослідити концентрацію лактоферрину в орофарингеальній рідині у дітей через 14 днів від моменту госпіталізації та порівняти показники з тими, які визначалися на початку лікування (табл. 3).

Отже, через 14 днів після початку лікування діти мали всі ознаки клінічного одужання (відсутність запальних змін у ротоглотці, нормальну температуру тіла та відсутність скарг на загальне самопочуття). Відповідно і рівень лактоферрину за цей термін мав би нормалізу-



ватися, адже секретується він у відповідь на патологічний процес і має період напіввиведення від 4 до 5 діб.

Виходячи з даних, наведених у таблиці 3 видно, що концентрація лактоферрину залишалася досить високою після отриманого курсу стаціонарного лікування. Хоча показники лактоферрину знизилися, вони не мали достовірної різниці з попередніми значенням та залишалися аберантними.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Інфекційний мононуклеоз давно вже відноситься до імунопатології. Важкість перебігу даного захворювання обумовлене змінами в ротоглотці на фоні вірусно-бактеріального запалення.

#### Список посилань

1. Дранник, Г. Н. & Свидро, Е. В. (2007). Инфекции, вызываемые вирусами простого герпеса. *Здоровье Украины*, 2, 24-25.
2. Звездина, А. В., Подгорная, Т. Г., Кирпичева, Н. Б. & Демус, Э. А. (2016). Рекуррентные инфекции у детей младшего возраста и их связь с герпесвирусами. *Детский лікар*, 5 (50), 34-36.
3. Костевич, В. А., Соколов, А. В., Захарова, Е. Т. & Васильев, В. Б. (2014). Анализ содержания и насыщенности железом и медью лактоферрина в молоке у женщин с первого дня и до 5 лет лактации. *Медицинский академический журнал*, 14 (1), 80-86.
4. Крамарьов, С. О., & Виговська, О. В. (2016). Інфекційний мононуклеоз у дітей: особливості сучасної клініки, імуногенезу, лікування. *Здоров'я України*, 1 (36), 17-25.
5. Bobruk, S. V. (2017). The degree of indicators level violation of local immunity in children with infectious mononucleosis. *Journal of Education, Health and Sport*, 3, 576-585.
6. Hellwig, T., Jude, K. & Meyer, B. (2013). Management options for infectious mononucleosis. *U.S. Pharm.*, 5, 38-41.

#### References

1. Drannik, G. N. & Svidro, E. V. (2007). Infekcii, vyzyvayemye virusami prostogo herpesa. [Infections caused by herpes simplex viruses]. *Zdorove Ukrainy - Health of Ukraine*, 2, 24-25.

**Бобрук С.В.**

### ЛАКТОФЕРРИН, КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ

**Аннотация.** Цель работы - провести исследование уровня лактоферрина у пациентов с ИМ во время госпитализации и через 14 дней и сравнить результаты с такими, которые определяются в отношении здоровой группы пациентов. Под наблюдением находились 55 детей в возрасте от 1 до 17 лет, получавших курс стационарного лечения в Винницкой областной клинической детской инфекционной больницы в связи с инфекционным мононуклеозом. Учитывая сложности при получении интравенозного материала у детей в состоянии заболевания, в качестве исследуемого материала был выбран орофарингеальный секрет (ротовая жидкость), которую получали утром натощак в вертикальном положении тела свободным самотеком на 1 и 14 день от поступления в стационар. Для исследования использовали иммуноферментный метод (ИФА, ELISA). Определяли показатель с помощью реактивов фирмы "ВЕКТОР-БЕСТ", РФ, методом твердофазного ИФА, анализатором Stat Fax 2100, США. С целью сравнения и анализа полученных результатов, аналогичные обследования получили 55 относительно здоровых детей, состоящих на учете в центре медико-социальной помощи г. Винница, в день "здорового ребенка". Инфекционный мононуклеоз представляет собой вирусное заболевание с полиморфным клиническим течением. Среди этиологических факторов ИМ выступают герпесвирусы, которые способны поражать практически все органы и системы. Наибольшее влияния получает именно иммунная система, нарушения со стороны которой и приводит к длительному течению воспаления и хронизации процесса. Проведенное сравнительное исследование концентрации лактоферрина в орофарингеальной жидкости у больных ИМ и у здоровых детей свидетельствует о значительном его росте в условиях инфекционного процесса ( $4919,2 \pm 117,9$  и  $753,2 \pm 16,3$  нг/мл, соответственно,  $p < 0,01$ ). Это является абсолютно закономерным, ведь в условиях заболевания действие лактоферрина направлено на активацию иммунокомпетентных клеток для борьбы с инфекционным агентом. Среди обследованных детей большинство составили больные ИМ,

2. Дослідження рівня лактоферрину у дітей хворих на інфекційний мононуклеоз вказує на зростання його концентрації більше ніж у 5 разів порівняно зі здоровими дітьми.

3. Після курсу стаціонарного лікування у дітей з ознаками клінічного одужання рівень лактоферрину на 14 добу залишався аберантним, що свідчить про продовження запального процесу.

4. Досліджуваний показник може бути використаний як маркер завершення інфекційного процесу та допомогти окреслити дітей, які потребують подальшого диспансерного нагляду.

Перспективою подальших досліджень є визначення рівнів лактоферрину на біль пізніших термінах періоду реконвалесценції у дітей різного віку та статі.

2. Zvezdina, A. V., Podgornaya, T. G., Kirpicheva, N. B. & Demus, E. A. (2016). Rekurrentnye infekcii u detej mladshogo vozrasta i ih svyaz s herpesvirusami. [Recurrent infections in young children and their association with herpesviruses]. *Dytiachyi likar- Children's doctor*, 5 (50), 34-36.
3. Kostevich, V. A., Sokolov, A. V., Zaharova, E. T. & Vasilev, V. B. (2014). Analiz sodержaniya i nasyshennosti zhelezom i medyu laktoferrina v moloke u zhenshin s pervogo dnya i do 5 let laktacii. [Analysis of the content and saturation of iron and copper lactoferrin in milk in women from the first day to 5 years of lactation]. *Medicinskij akademicheskij zhurnal - Medical academic journal*, 14 (1), 80-86.
4. Kramarov, S. O., & Vyhovska, O. V. (2016). Infektsiyni mononukleoz u ditei: osoblyvosti suchasnoi kliniki, imunohenezu, likuvannia. [Infectious Mononucleosis in Children: Features of a Modern Clinic, Immunogenesis, Treatment]. *Zdorovia Ukrainy - Health of Ukraine*, 1 (36), 17-25.
5. Bobruk, S. V. (2017). The degree of indicators level violation of local immunity in children with infectious mononucleosis. *Journal of Education, Health and Sport*, 3, 576-585.
6. Hellwig, T., Jude, K. & Meyer, B. (2013). Management options for infectious mononucleosis. *U.S. Pharm.*, 5, 38-41. Retrieved from <https://www.uspharmacist.com/article/management-options-for-infectious-mononucleosis>

обумовленим EBV (41,8% - 23 ребѣнка). Соответственно и уровень лактоферрина у этой категории детей был самым высоким (6114,1±120,9) нг/мл. Это свидетельствует о значительных воспалительных структурных изменениях у этой категории детей, к которым приводит этот вирус. Наименьшие значения лактоферрина имели дети, которые выделяли HHV6 - (3768,4±115,8) нг/мл. Исследовав показатели лактоферрина в орофарингеальной жидкости у детей в динамике через 14 дней, мы сравнили полученные данные с предыдущими. Итак, у детей, больных ИМ, после полученного курса лечения не наблюдалось достоверной разницы между показателями (4919,2±117,9 и 4317,8±113,6 нг/мл соответственно, при  $p>0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют в пользу незавершенного инфекционного процесса в момент наступления клинического выздоровления. Таким образом, исследование уровня лактоферрина в орофарингеальной жидкости позволяет осуществить анализ иммунологических нарушений неинвазивным методом. Это чрезвычайно важно, так как венозный доступ у больных детей ограничен. Значение лактоферрина может служить показателем завершения воспалительного процесса, или же определить категорию детей, которые имеют хроническое воспаление.

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз, лактоферрин, дети, ротоглоточный секрет.

**Bobruk S.V.**

#### LACTOFERRIN, AS AN INDICATOR OF INFLAMMATORY PROCESS ON INFECTIOUS MONONUCLEOSIS IN CHILDREN

**Annotation.** Aim of the work - to investigate the level of lactoferrin in patients with IM at hospitalization and after 14 days and compare the findings with those that are determined in a relatively healthy group of patients. Under supervision were 55 children aged 1 to 17 years old who received a course of in patient treatment at the Vinnytsia Regional Clinical Infectious Diseases Hospital for infectious mononucleosis. Given the difficulty in obtaining intravenous material in children in the state of the disease, the oropharyngeal secret (oral fluid) was selected as the study material, which was received in the morning on the on set in the upright position of the body by free graft on the 1 and 14 days after admission to the in patient department. The study used an enzyme-linked method (ELISA). The index was determined using reagents from VEKTOR-BEST, RF, by the solid-state IFA method, by the Stat Fax 2100 analyzer, USA. In order to compare and analyze the results obtained, 55 relatively healthy children who were registered at the Vinnytsia Social Health Center on the day of the "healthy child" received similar surveys. Infectious mononucleosis is a viral disease with a polymorphic clinical course. Among the etiological factors of IM are herpesviruses, which can affect almost all organs and systems. The most significant changes are undergoing the immune system, the violation of which lead stop a prolonged process of inflammation and chronicity of the process. A comparative study of the concentration of lactoferrin in oropharyngeal fluid in patients with IM and in healthy children indicates a significant increase in the conditions of the infectious process (4919.2±117.9 and 753.2±16.3 ng/ml, respectively, at  $p<0.01$ ). This is absolutely logical, since in a disease the effect of lactoferrin on the activation of immunocompetent cells to fight an infectious agent. Among the examined children, the majority were with EBV etiology (41.8% - 23 children). Accordingly, the level of lactoferrin in this group of children was highest (6114.1±120.9) ng/ml. This indicates significant inflammatory structural changes in this group of children, which appear because of this virus. The smallest value of lactoferrin was in children who isolated HHV6 - (3768.4±115.8) ng/ml.

Having examined the level of lactoferrin in oropharyngeal fluid in children in the dynamics after 14 days, we compared the findings with the previous ones. Consequently, children with IM after the received treatment didn't have a significant difference between the scores (4919.2±117.9 and 4317.8±113.6 ng/ml, respectively, with  $p>0.05$ ). The obtained data proved about the in complete infectious process at the time of the onset of clinical recovery. Thus, the study of the level of lactoferrin in the oropharyngeal fluid allows to estimate the immunological disorders by non-invasive method. This is very important, since venous access in sick children is limited. The value of lactoferrin can be used as an indicator of the completion of the inflammatory process, or to describe the category of children with chronic inflammation.

**Keywords:** infectious mononucleosis, lactoferrin, children, oropharyngeal secret.

---

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-17

УДК: 618.3-06:616.98:578.822]-07

## ПАРВОВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ У ВАГІТНИХ ЖІНОК: ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПЕРЕБІГУ ТА ДІАГНОСТИКИ

*Бондаренко Н.П., Лакатос В.П., Антонюк М.І., Кочмарук О.А.*

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Перинатальний центр м. Києва (вул. Предславинська, 9, м. Київ, Україна, 03150)

Відповідальний за листування:  
e-mail: nataliabondareno@gmail.com

Статтю отримано 15 грудня 2017 р.; прийнято до друку 25 січня 2018 р.

**Анотація.** Незважаючи на те, що парвовірусна інфекція (ПВІ) є відомим фетотропним агентом, який потенційно здатний призводити до загибелі плоду, рутинне тестування на ПВІ не включене до антенатального скринінгу або обстеження під час планування вагітності, що, на думку деяких авторів, відтерміновує початок лікування пацієнток з вагітністю, ускладненою ПВІ. Метою нашого дослідження було визначення доцільності скринінгового обстеження вагітних жінок на ПВІ в популяції, а також визначення відносного розподілу між асимптомними та маніфестними формами ПВІ в популяції, доцільності певних методів діагностики ПВІ та їх комбінацій, взаємозв'язків між клінічними проявами ПВІ плоду та лабораторними показниками матері. Нами було обстежено 129 вагітних жінок-пацієнток Перинатального центру з підозрою на ПВІ на різних термінах вагітності. Діагностику інфекції проводили комплексним методом з використанням серологічного методу діагностики за допомогою імунофлюоресцентного методу "ELISA" фірми DRG та тест-систем імуноблот EUROIMMUN виробництва Німеччини та визначенням ДНК парвовірусу В19 (В19V) в материнській крові шляхом полімеразної ланцюгової реакції. Під час дослідження також звертали увагу на епідеміологічну циклічність ПВІ, її сезонність та інші притаманні інфекційним процесам риси. У зазначеній популяції частота ПВІ не залежала від термінів гестації; була виявлена більша залежність від циклічності спалахів (відмічені дворічні періоди низької захворюваності з наступними спалахами), сезонності, характеру оточення вагітних жінок (як професійного, так і побутового). Окрім виявлених виразних, але, загалом, неспецифічних змін загальноклінічних показників крові, у 46/129 (35,6%) вагітних жінок гостра ПВІ була діагностована шляхом полімеразної ланцюгової реакції за наявністю ДНК В19V в крові при негативних або сумнівних результатах серології крові. За наявності симптоматики вірусного ураження плоду в 85,1% (40/47) у крові матері було виявлено вірусне навантаження ДНК В19V, на відміну, від групи вагітних жінок з асимптомним перебігом інфекції (ознаки з боку плоду), у яких вірусне обтяження спостерігали в 32,6% (16/49) випадків. За умови діагностування симптомів внутрішньоутробного інфікування плоду спостерігалась тривала віремія в матері (ДНК В19V до 120 днів) на фоні сероконверсії. Результати даного дослідження продемонстрували, окрім притаманних загальновідомих характеристик ПВІ, певні особливості перебігу ПВІ в зазначеній популяції, а також доцільність комбінації методів лабораторного дослідження при підозрі на ПВІ; а подальші успіхи у дослідженні В19V вдосконалюватимуть методи та алгоритми діагностики та сприятимуть ефективній профілактиці та розробці новітніх терапевтичних підходів.

**Ключові слова:** парвовірус В19, В19V, вагітність, парвовірусна інфекція, ПВІ, симптоми, діагностика.

### Вступ

Парвовірусна інфекція (ПВІ) - це поширене доброякісне самолімітуюче захворювання у дітей та дорослих, відоме як інфекційна еритема або "п'ята хвороба". Проявами, пов'язаними з парвовірусом В19, є грипоподібні симптоми, симетричні артралгії, артрити, лейкопенія, тромбоцитопенія, апластична анемія, васкуліт [1, 2]. Близько 30% вагітних жінок не мають імунітету до ПВІ [3, 4], частота виникнення інфекції під час вагітності становить 0,4-3,7%, що може призвести до переривання вагітності (5-8%), спричинити появу різноманітних ознак пошкодження плоду. Неприятливий для розвитку плоду наслідки можуть включати: аплазію еритроцитів крові через супресію кісткового мозку, анемію, міокардит, неімунну водянку та загибель плоду, внутрішньоутробне інфікування плоду з появою вад розвитку [5, 6]. У вагітних жінок ПВІ частіше має безсимптомний перебіг (60% випадків) [7, 8]. Відмічається переважання частоти випадків субклінічних форм ПВІ над маніфестними, і думка про можливість перенесеної гострої ПВІ у вагітної виникає частіше ретроспективно, при виявленні характерної

для вродженої ПВІ патології - "неімунної водянки плоду" [9, 10]. Метою нашого дослідження було визначення доцільності скринінгового обстеження вагітних жінок на ПВІ в популяції, а також визначення відносного розподілу між асимптомними та маніфестними формами ПВІ в популяції, доцільності певних методів діагностики ПВІ та їх комбінацій, взаємозв'язків між клінічними проявами ПВІ плоду та лабораторними показниками матері.

### Матеріали та методи

У дослідженні брали участь вагітні жінки у різних термінах вагітності підозрою на парвовірусну інфекцію, які були консультовані у Перинатальному центрі м. Києва за період 2012-2017 роки. Діагностику інфекції проводили комплексним методом з використанням серологічного методу діагностики за допомогою імунофлюоресцентного методу "ELISA" фірми DRG та тест-систем імуноблот EUROIMMUN виробництва Німеччини та визначенням ДНК парвовірусу В19 в материнській крові шляхом полімеразної ланцюгової реакції.

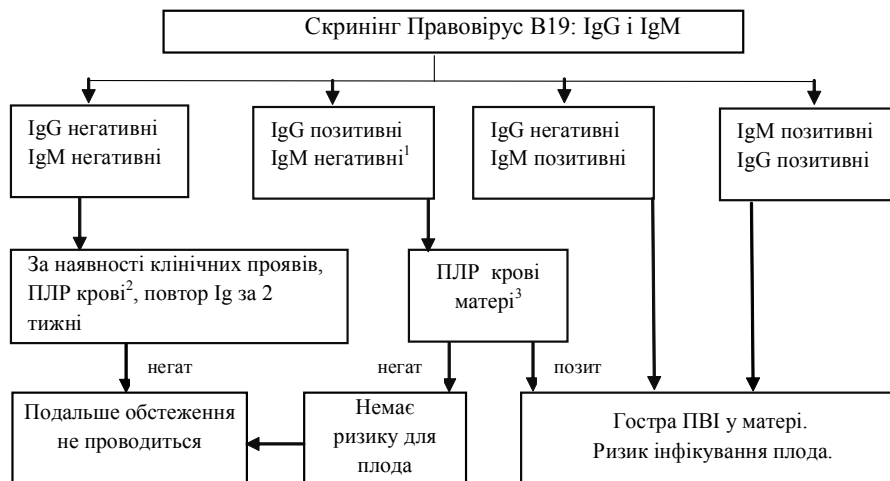


Рис. 1. Алгоритм встановлення гострого інфекційного процесу у матері під час вагітності, застосований у дослідженні.

Обов'язкове обстеження на ПВІ проводили жінкам, які хворіли чи контактували з інфекційними захворюваннями протягом вагітності, а також, вагітним жінкам, які мали ехографічні симптоми внутрішньоутробного інфікування плода при УЗД (багатоводдя, набряк плаценти, гіперехогенний кишківник, неімунна водянка плода, затримка розвитку плода, плацентарна дисфункція). Вагітні жінки з інфекційними захворюваннями під час вагітності вказували в анкетах на клінічні прояви перенесених захворювань. У дослідження було включено 129 вагітних жінок основної групи (I групи), які були інфіковані В19V в різних триместрах вагітності. У цю групу увійшли вагітні у разі нещодавнього інфікування: 1) IgM позитивний, IgG позитивний; 2) IgM позитивний, IgG негативний; 3) IgG позитивний, IgM негативний та ПЛР материнської крові позитивний (рис. 1).

Середній вік вагітних жінок, включених у дослідження, складав 26-29 років: у контрольній групі - 50,0%, а у основній групі - 42,9%. Достовірної різниці даних між контрольною та основною групами не було ( $p < 0,01$ ).

### Результати. Обговорювання

Епідеміологічній картині захворюваності В19V притаманна певна циклічність: дворічний період з високою частотою інфекції змінює період такої самої тривалості з низькою частотою захворювань. У дитячих дошкільних закладах, школах, стаціонарах епідемічні спалахи та спорадичні випадки захворювання можуть траплятися протягом року (рис. 2). Не виявлено залежності випадків ПВІ від терміну гестації, вони зустрічаються з однаковою частотою протягом усієї вагітності.

Для ПВІ було виявлено певну сезонність: найбільша частота наприкінці зими - 42,2% (57) та на початку весни - 37,5% (51); влітку - 6,7% (9) та восени - 13,3% (18) (рис. 3).

При відборі вагітних на обстеження, враховуючи потенціальний ризик інфекційного захворювання в осередках організованих колективів, було обстежено три групи вагітних жінок, які мали контакт з хворими на В19V

дітьми до 12 років: побутовий контакт з інфекцією, викладачі шкільних закладів та медичні працівники дитячих закладів. Визначено, що ризик гострої ПВІ у вагітних при побутовому контакті складає 50,4%; серед вчителів - 19,0%; у робітників педіатричних закладів - 30,6% (рис. 4).

Найбільший ризик виникнення гострої інфекції був визначений у жінок, які живуть з двома чи більше дітьми - 81,5% (110) і у жінок, які за специфікою професійної діяльності контактують з дітьми віком до 6 років - 88,9% (120). На противагу, у жінок, які не мали дітей на момент вагітності, того самого віку показник є нижчим - 18,5% (25), так само як і у жінок, які за специфікою своєї професійної діяльності контактують з дітьми віком понад 6 років та підлітками - 11,1% (15). Гендерної різниці щодо інфікування плода в міжепідемічний період не спостерігається, однак під час епідемії частіше хворіють дівчата.

Вагітні жінки, які мали первинну гостру вірусну інфекцію, при дослідженні сироватки крові, у 83/129 (64,3%) випадках мали IgM до В19V, або співвідношення високих IgM та низьких IgG. У 46/129 (35,6%) вагітних жінок гостра ПВІ була діагностована шляхом полімеразної ланцюгової реакції за наявністю ДНК В19V у крові при

Вагітні жінки, які мали первинну гостру вірусну інфекцію, при дослідженні сироватки крові, у 83/129 (64,3%) випадках мали IgM до В19V, або співвідношення високих IgM та низьких IgG. У 46/129 (35,6%) вагітних жінок гостра ПВІ була діагностована шляхом полімеразної ланцюгової реакції за наявністю ДНК В19V у крові при

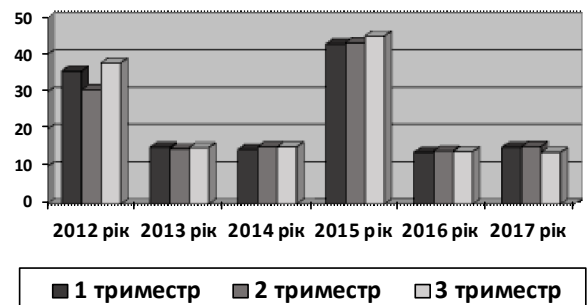


Рис. 2. Щорічна кількість випадків інфекції В19V за даними Перинатального центру, м. Київ.

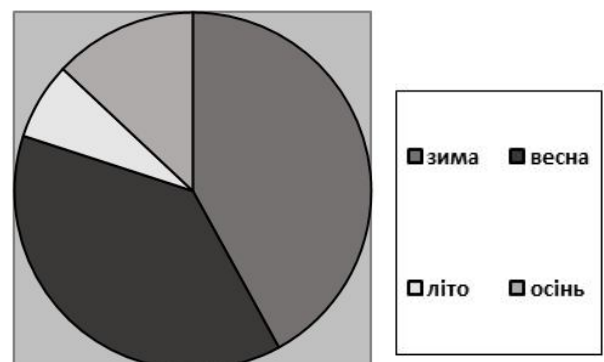


Рис. 3. Сезонність виникнення гострої форми ПВІ у вагітних.



**Рис. 4.** Фактор ризику виникнення гострої форми інфекційної В19V-асоційованої еритеми у вагітної в залежності від визначеного осередка.

негативних або сумнівних результатах серології крові. За наявності симптоматики вірусного ураження плоду в 85,1% (40/47) у крові матері було виявлено вірусне обтяження ДНК В19V, на відміну, від групи вагітних жінок з асимптомним перебігом інфекції, у яких вірусне обтяження спостерігали в 32,6% (16/49) випадків (табл. 1). За умови діагностування симптомів внутрішньоутробного інфікування плоду спостерігалась довготривала віремія в матері (ДНК В19V до 120 днів) на фоні сероконверсії (табл. 2).

Симптоматика маніфестних форм інфекції була різноманітною: підвищення температури тіла  $<38^{\circ}\text{C}$  - 20,7% (28), підвищення температури тіла  $<38^{\circ}\text{C}$  - 9,6% (13), лихоманка - 5,2% (7), головний біль - 10,4% (14), міалгія - 17,0% (23), загальна слабкість - 20,0% (27), симптоми з боку ШКТ - 11,1% (15), фаринголарингіт - 29,6% (40), нежить - 17,8% (24), висипка - 8,1% (11),

артропатія - 17,0% (23) (рис. 5).

При наявності клінічних проявів, захворювання має перебіг, аналогічний гострій респіраторній інфекції. Класичним проявом є лихоманка (з 11-го дня від початку захворювання) та висип (2-31 дні). Період висипу поділяють на 3 етапи: спочатку виникає яскраво червона еритема обох щік - симптом "слід від ляпасу" (рис. 6), при цьому шкіра навколо рота залишається блідою. Через кілька днів висип поширюється на шкіру тулуба, верхніх та нижніх кінцівок (рис. 7). У більшості випадків артрит симетрично вражає периферичні суглоби (колінні, суглоби кисті та зап'ястка). Симетричне залучення суглобів, як правило, починається з верхніх кінцівок, іноді з гомілок, колін та може імітувати ревматоїдний артрит. Вагітні, інфіковані В19V, страждають на артропатію, яка зазвичай минає за 3 тижні, і не залишає деструктивних змін. Як і у випадку уражень шкіри, при "п'ятому захворюванні" передбачається, що патогенез артропатії при В19V передбачає осадження імунних комплексів (рис. 8).

Клінічна картина маніфестних форм інфекції супроводжується змінами лабораторних показників. Гематологічні порушення: анемія з ретикулоцитозом; лейкопенія  $<4,0 \times 10^9/\text{л}$  (zareєстроване зростання в  $\geq 2$  рази у обстежених в дослідженні), лімфопенія  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  (zareєстроване зростання в 2 рази у обстежених в дослідженні); тромбоцитопенія.

Анемія в легкій формі спостерігалася найчастіше - 55,6% (75), анемія середнього ступеня - 18,5% (25), тяжка анемія 3,0% (4). Анемія має динамічний характер

**Таблиця 1.** Показники лабораторних діагностичних маркерів ПВІ у вагітних жінок основної групи.

Клінічні групи	IgM +	IgM -	IgG +	IgG-	ПЛР ДНК В19V позитивні			
					Кров матері	Кров плоду	АР	Плацента
Асимптомна (49)	38	11	27	22	16	НД	НД	-
Симптоми матері (47)	21	26	6	41	40	НД	НД	15
Симптоми плоду (33)	24	9	28	5	25	3	16	13
Загал абс %	83 64,4%	46 35,6%	61 47,2%	68 52,7%	81 62,8%	3 2,3%	16 12,4%	28 21,7%
Контрольна група (120)	-	120	38	82	-	-	-	-
Загал %		100%	31,6%	68,3%	-	-	-	-

**Примітка.** НД немає даних.

**Таблиця 2.** Кількісні серологічні (ІФА "ELISA") та вірусологічні дані зразків сироватки крові вагітних жінок на початку дослідження, оснований на клінічних або епідеміологічних підозрах.

Підозра В19V	Група інфікованих В19V n 129/%	Параметри	Ig M IV	Ig G IV	ДНКВ19V (МО/мл)
Асимптомні (контактували з хворими дітьми)	49/37,9	Середнє арифметичне Медіана Стандартне відхилення	3.01 2.80 1.93	4.62 4.00 1.19	1.00x102 1.79x102 2.24x102
Симптоми В19V інфікування у жінок	47/36,4	Середнє арифметичне Медіана Стандартне відхилення	6.98 5.65 4.08	1.32 1.15 0.71	5.19x103 4.50x103 2.46x103
Симптоми В19V інфікування з боку плоду	33/25,58	Середнє арифметичне Медіана Стандартне відхилення	2.38 1.70 1.26	4.20 4.20 1.90	2.14x104 4.94x104 4.98x104

**Примітка.** IV (indexvalues) - кількісні одиниці вимірювання антитіл до В19V ІФА "ELISA".

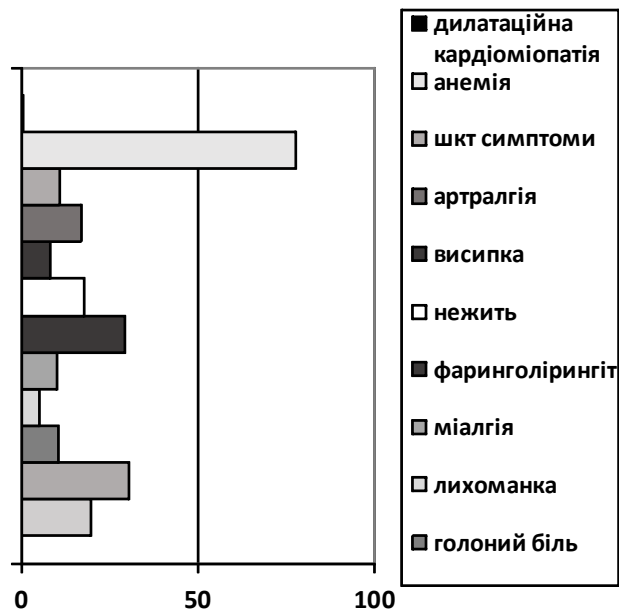


Рис. 5. Частота маніфестних форм ПВІ у вагітних.

та існує у інфікованих вагітних з другої по 28 добу від моменту інфікування, а в подальшому показники були без відхилень від норми. Зниження гемоглобіну спостерігалось до рівня 90 г/л. Кольоровий показник у 80% випадків дорівнював одиниці, але у деяких випадках мала місце гіперхромія та макроцитоз еритроцитів. Анемія у вагітних, як правило, не була пов'язана з висипом. Кількість ретикулоцитів була різко знижена з моменту контакту з інфекцією до 28 доби захворювання, а потім

протягом тижня мала місце "хвиля підвищення" ретикулоцитів. Нормальні показники ретикулоцитів спостерігалися з 30 доби після первинного контакту. В подальшому їх кількість не мала відмінностей від групи контролю. При значно прискореному еритропоезі в крові можуть бути наявні нормобласти (попередники ретикулоцитів).

Кількість ретикулоцитів відображає швидкість продукції еритроцитів у кістковому мозку. Їх підрахунок має значення для оцінки ступеню активності еритропоезу. В нормі активність ретикулоцитів у крові жінок від 0,59% до 2,07%. Для оцінки тяжкості анемії використовують "ретикулоцитарний індекс". Індекс <2 - це гіпроліферативний компонент анемії; індекс >2-3 - показник зростання утворення еритроцитів. Лейкопенія корелює з клінічною активністю захворювання. Під час гострої ПВІ була виявлена лейкопенія до  $3,0 \times 10^9/\text{л}$  на 7-14 добу інфікування, зниження тромбоцитів до  $100 \times 10^9/\text{л}$  на 7-28 добу інфікування.

Підвищення ШОЕ часто має місце, але погано корелює з клінічною активністю захворювання (ШОЕ може бути в межах норми у хворих під час гострого процесу та зростати під час ремісії). Дані про підвищення ШОЕ під час інфікування представлені в таблиці 3. Підвищення ШОЕ (до 40-60 мм/год.) мало достовірну різницю з групою контролю ( $p < 0,05$ ). Анемія за відсутності клінічних ознак гострої форми ПВІ за ступенем тяжкості розподілялася наступним чином: найчастіше - середнього ступеня (60,7% (82)), легкого ступеня (28,9% (39)), тяжкого ступеня (10,4% (14)). Анемія існувала тривалий час з другої доби протягом >4 місяців. Кількість ретикулоцитів за відсутності клінічних ознак гострої форми



Рис. 6. Клінічні прояви "п'ятої хвороби": "ляпас".



Рис. 7. Клінічні прояви "п'ятої хвороби": висип на шкірі тулуба.



Рис. 8. Клінічні прояви "п'ятої хвороби": висип на шкірі кінцівок.

Таблиця 3. Зміни рівня лабораторних показників за відсутності клінічних проявів гострої форми ПВІ.

Лабораторний показник	Дата контакту	7 доба	14 доба	21 доба	28 доба	30 доба	2 місяць	3 місяць	4 місяць
Концентрація гемоглобіну (г/л)	120	90*	80*	80*	70*	70*	70*	70*	75*
Гематокрит (%)	37	27*	27*	27*	27*	27*	27*	27*	27*
Еритроцити 10 <sup>12</sup> /л	3	2,5*	2,0*	2,0*	2,0*	2,0*	2,0*	2,0*	2,0*
Ретикулоцити, %	2,07	1,0*	0,7*	0,7*	0,7*	0,7*	0,7*	0,7*	0,7*
Ретикулоцитарний індекс.	2,0	<2*	<2*	<2*	<2*	<2*	<2*	<2*	<2*
Лейкоцити 10 <sup>9</sup> /л	5,0	4,0	3,0*	3,0*	4,0*	4,0*	4,0*	4,0*	4,0*
Тромбоцити 10 <sup>9</sup> /л	150	110*	100*	100*	120*	110*	112*	112*	120*
Лимфоцити, %	37	35	35	35	34	35	35	35	35
ШОЕ мм/год	40	40	55*	60*	60*	60*	60*	60*	60*

інфекції В19В, була різко знижена з моменту контакту з інфекцією протягом >4 місяців (табл. 3). Ретикулоцитарний індекс >4 місяців становив <2 (табл. 3).

Під час гострої ПВІ без клінічних проявів у вагітної була виявлена лейкопенія з 3,0х10<sup>9</sup>/л, яка з 28 доби інфікування залишалася в межах 4,0х10<sup>9</sup>/л більше 4 місяців.

Показник ШОЕ був постійно підвищений 40-60 мм/год. (табл. 3).

Виявлені зміни рівнів лабораторних показників за відсутності клінічних ознак гострої форми ПВІ свідчать про більш тривалий характер змін усіх досліджуваних показників, що пояснює тривалий інкубаційний період у даній групі пацієнтів та потребує подальшого дослідження імунітету в даній популяції.

### Висновки та перспективи подальших розробок

Під час вирішення питання щодо обстеження на В19В, треба враховувати потенційний ризик інфекційного захворювання: осередки - організовані колективи,

контакт з хворими на інфекцію дітьми до 12 років, викладачі шкільних закладів та медичні працівники дитячих закладів.

У зазначеній популяції асимптомне інфікування В19В спостерігається у 38% випадків, а маніфестний прояв інфекції має місце у 62% випадках.

Доцільно, в якості діагностики ПВІ, застосовувати поєднання полімеразної ланцюгової реакції та імуноферментного аналізу, оскільки вірусне навантаження крові матері передуює піковим показникам антитіл ІgМ до В19В та симптоматиці з боку плоду.

У випадках розвитку симптоматики ПВІ з боку плоду в крові матері виявляється тривала віремія (ДНК В19В до 120 днів) на тлі сероконверсії.

Зміни рівня лабораторних показників за відсутності клінічних проявів гострої форми інфекції В19В свідчать про більш тривалий характер змін усіх досліджуваних показників, що пояснює тривалий інкубаційний період у даній групі пацієнтів та потребує подальшого дослідження імунітету цієї популяції.

### Список посилань - References

- Rice, Ph. (2014). Erythrovirus B19 (formerly known as parvovirus B19). *Medicine*, 42, 39-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2013.10.011>.
- Flower, B. & MacMahon, E. (2017). Erythrovirus B19 infection. *J. Medicine*, 45, 772-776. Doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30816-1.
- de Jong, E. P., Walther, F. J., Kroes, A. C. & Oepkes, D. (2011). Parvovirus B19 infection in pregnancy new insights and management. *Prenatal. Diagn.*, 31, 419-25. <https://doi.org/10.1002/pd.2714>.
- Dijkmans, A. C., de Jong, E. P., Dijkmans, B. A., Lopprion, E., Vosses, A., Walther, F. J. & Oepkes, D. (2012). Parvovirus B19 in pregnancy: prenatal diagnosis and management of fetal complications. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 24, 95-101. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e3283505a9d>.
- Crane, J., Mundle, W. & Boucoiran, I. (2014). Parvovirus B19 Infection in Pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 36 (12), 1107-1116. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30390-X](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30390-X).
- Chisaka, H., Ito, K., Niikura, H., Sugawara, J., Takano, T., Murakami, T. & Yaegashi, N. (2006). Clinical manifestations and outcomes of parvovirus B19 infection during pregnancy in Japan. *Tohoku J. Exp. Med.*, 209 (4), 277-83. DOI: 10.1620/tjem.209.277.
- Heegaard, E. D. & Brown, K. E. (2002). Human Parvovirus B19. *Clin. Microbiol. Rev.* 15 (3), 485-505. doi: 10.1128/CMR.15.3.485-505.2002.
- Aysun Karabulut. Non-immune hydrops fetalis without anemia due to parvovirus B19/Aysun Karabulut, Soner Gok. [et al.]. *International Journal of GynecolObstet*, Jan. 2014; V.124. P - 82. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.07.021>.
- Quigley, J., Doyle, B., Burke, E., Culliton, M., Diaz, M. & McParland, P. (2014). Non immune hydrops due to parvovirus B19 in pregnancy: a case report. Retrieved from <https://www.giveblood.ie/Clinical-Services/Red-Cell-Immunohaematology-Diagnostics/RCI-Publications/non-immune-hydrops.pdf>
- Subtil, D., Garabedian, C. & Chauvet, A. (2015). Infection ¶ parvovirus B19 et grossesse. Parvovirus B19 infection and pregnancy. *J. La Presse Medicale*, 44, 647-653. Doi.org/10.1016/j.lpm.2015.04.013.

**Бондаренко Н.П., Лакатош В.П., Антонюк М.І., Кочмарук О.А.**

**ПАРВОВИРУСНА ІНФЕКЦІЯ У БЕРЕМЕННИХ ЖЕНЩИН: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ**  
**Аннотация.** Несмотря на то, что парвовирусная инфекция (ПВИ) является известным фетотропным агентом, который потенциально способен вызывать гибель плода, рутинное тестирование на ПВИ не включено в антенатальный скрининг



либо обследование в период планирования беременности, что, по мнению некоторых авторов, отсрочивает начало лечения пациенток с беременностью, осложненной ПВИ. Целью нашего исследования было определить целесообразность скринингового обследования беременных женщин на ПВИ в популяции, а также определить соотношение между асимптомными и манифестными формами ПВИ в популяции, целесообразность определенных методов диагностики ПВИ и их комбинаций, взаимосвязи между клиническими проявлениями ПВИ плода и лабораторными показателями матери. Было проведено обследование 129 беременных женщин-пациенток Перинатального центра с подозрением на ПВИ в разных сроках беременности. Диагностику инфекции проводили комплексным методом с использованием серологического метода диагностики, ИФА "ELISA", DRG, и тест-систем иммуноблот, EUROIMMUN, производства Германии, а так же определением ДНК парвовируса B19 (B19V) в материнской крови с помощью ПЦР. Во время исследования обращали внимание на эпидемическую цикличность ПВИ, сезонность и другие свойственные инфекционным процессам характеристики. В исследуемой популяции частота ПВИ не зависела от сроков гестации; наблюдалась более выраженная зависимость от цикличности вспышек (отмечены двухлетние периоды низкой заболеваемости с последующими вспышками), сезонности, характера окружения беременных женщин (как профессионального, так и бытового). Кроме выявленных выраженных, но, в целом, не специфических изменений общеклинических показателей крови, у 46/129 (35,6%) беременных женщин острая ПВИ была диагностирована с помощью ПЦР по содержанию ДНК B19V в крови при негативных или сомнительных результатах серологических исследований крови. При наличии симптомов вирусного поражения плода в 85,1% (40/47) в крови матери обнаруживалась вирусная нагрузка ДНК B19V, в отличие от группы беременных женщин с асимптомным течением инфекции, у которых вирусную нагрузку наблюдали в 32,6% (16/49) случаев. При условии диагностирования симптомов внутриутробного инфицирования плода наблюдалась продолжительная вiremия у матери (ДНК B19V до 120 дней) на фоне сероконверсии. Результаты данного исследования продемонстрировали, кроме свойственных общеизвестных характеристик ПВИ, определенные особенности течения ПВИ в исследуемой популяции, а также целесообразность комбинации методов лабораторной диагностики при подозрении на ПВИ; а дальнейшие успехи в исследовании B19V будут способствовать усовершенствованию методов и алгоритмов диагностики, как и эффективной профилактике и разработке современных терапевтических подходов.

**Ключевые слова:** парвовирус B19, B19V, беременность, парвовирусная инфекция, ПВИ, симптомы, диагностика.

**Bondarenko N.P., Lakatosh V.P., Antonyuk M.I., Kochmaruk O.A.**

**PARVOVIRUS INFECTION IN PREGNANT WOMEN: SOME ASPECTS OF CLINICAL PROGRESSION AND DIAGNOSTICS**

**Annotation.** Human parvovirus (B19V) infection is a well-known fetotropic agent that may lead to a fetal loss. Nevertheless, the routine testing for B19V is not included into antenatal or preconception screening programs, and some authors find it a reason of delay in management of pregnancies complicated by B19V. The aim of our research was to reveal practicability of B19V screening tests in pregnant women in certain population, and also to assess the proportion between asymptomatic and manifest forms of B19V infection in our population, whether some diagnostic methods and their combinations are useful in testing, and to investigate correlation between clinical symptoms in fetus and laboratory parameters of expectant mother. The observation of 129 pregnant women (patients of Perinatal Centre in Kyiv) with suggested B19V infection in different terms of gestation was conducted. Diagnostic systems used were: ELISA test (DRG) and immunoblot testing system EUROIMMUN (Germany), and DNA detection of B19V in mother's blood samples was conducted with the use of PCR. In addition, we turned our attention to epidemiologic cyclicality of B19V infection, seasonal prevalence and other ordinary for infection processes characteristics. In observed population the incidence of B19V infection had no correlation with the terms of gestation; more significant correspondence was observed with cyclicity waves (2 years of low morbidity were followed by periods increased morbidity), seasonal prevalence, environment of pregnant women (the professional and household one). Except of apparent but nonspecific general blood changes, in 46/129 (35,6%) pregnant women the acute B19V infection was diagnosed with the use of PCR with the presence of B19V DNA in blood samples and negative or uncertain serological results. In 85,1% (40/47) cases of symptomatic fetus injury B19V DNA load was found in mother's blood samples, and that was the difference when compared with the group of women with asymptomatic course of disease, in which the viral load was found in 32,6% (16/49) of cases. The long-term viremia in mothers was found in cases of fetal infection (B19V DNA until 120 days) associated with seroconversion. The results of this study demonstrated some certain particularities of clinical course of disease in observed population except of common features of B19V, and revealed reasonability of combined laboratory testing if suspecting B19V infection. Further achievements in B19V infection research will provide better algorithms and methods of diagnosing; will lead to effective prophylaxis as well as for the development of novel therapeutic options.

**Keywords:** parvovirus B19, B19V, pregnancy, parvovirus infection, symptoms, diagnosing.



DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-18

УДК: 618.5-089.888.61-089.193.4-02:618.14-003.92-07

## КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПЕРЕБІГУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ТА ФОРМУВАННЯ РУБЦЯ НА МАТЦІ ПРИ ПОВТОРНОМУ КЕСАРЕВОМУ РОЗТИНІ

Голяновський О.В., Дядик О.О., Слободян Ю.В., Козлова К.С., Стецюк К.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112)

Відповідальний за листування:  
e-mail: slobodyaniulija@gmail.com

Статтю отримано 4 січня 2018р.; прийнято до друку 20 лютого 2018р.

**Анотація.** Повторний кесарів розтин відноситься до хірургічних втручань з високою частотою периопераційних ускладнень. Серед ускладнень перше місце займають кровотечі та атонія матки. Мета роботи - оцінити вплив аргоноплазмової коагуляції тканин у поєднанні з введенням транексамової кислоти та карбетоцину під час повторного кесарева розтину на перебіг операції та процеси формування рубця на матці та встановити особливості морфологічної картини рубця на матці в разі аргоноплазмової коагуляції міометрію в ділянці шва під час попередньої операції. У дослідженні взяли участь 77 жінок з рубцем на матці, які були планово розроджені шляхом кесарева розтину. I група - 37 пацієнок, яким проведено кесарів розтин з використанням аргоноплазмової коагуляції тканин. За 10 хв. до операції внутрішньовенно вводили транексамову кислоту із розрахунку 15 мг/кг, після пересічення пуповини - 100 мг карбетоцину. II - 40 пацієнок, розроджені шляхом кесарева розтину в модифікації М. Stark. Проведена патоморфологічна оцінка 25 рубців з матки, висічених при повторних операціях: 12 рубців після попереднього кесарева розтину з аргоноплазмовою коагуляцією шва, 13 рубців без обробки факелом аргонної плазми під час першої операції. Проведено імуногістохімічне дослідження, застосовано антитіла до CD3, CD34, CD68, віментину,  $\alpha$ -SMA. Кількісні показники представлені як  $M \pm m$ . Загальна тривалість операції в I групі склала  $37,0 \pm 2,1$  хв., у II групі -  $46,1 \pm 1,8$  хв. Об'єм інтраопераційної крововтрати в I групі -  $465,7 \pm 37,5$  мл, у II групі -  $547,7 \pm 34,6$  мл. Застосування знеболювальних препаратів пацієнтки I групи потребували впродовж 18-24 годин після операції, II групи - 36-48 годин. На третю добу післяопераційного періоду проведено ультразвукове дослідження. Ширина порожнини матки в I групі становила  $9,8 \pm 0,37$  мм, в II групі -  $14,6 \pm 0,54$  мм. Тривалість стаціонарного лікування після операції у I групі -  $4,7 \pm 0,12$  днів, у II -  $6,6 \pm 0,28$  днів. Через 3 місяці після операції проведено ультразвукову оцінку товщини міометрію: у жінок I групи -  $9,32 \pm 0,64$  мм, у II -  $6,24 \pm 0,59$  мм. При порівнянні морфологічних даних міометрію нижнього сегменту, зроблено висновок, що у I групі регенераторні процеси мають більш сприятливий перебіг, схильність до відновлення первинної структури міометрію, в той час коли в II групі спостерігались процеси порушеної регенерації із заміщенням гладко-м'язової тканини різної зрілості сполучною тканиною, помірно виражений запальний процес. Отже застосування аргоноплазмової коагуляції тканин у поєднанні з введенням транексамової кислоти та карбетоцину достовірно знижує периопераційні ускладнення при повторному кесаревому розтині, обробка шва на матці факелом аргонної плазми збільшує повноцінність репаративних процесів та сприяє формуванню морфологічно повноцінного рубця з переважанням гладко-м'язових клітин над сполучнотканинними.

**Ключові слова:** рубець на матці, повторний кесарів розтин, післяопераційний період, формування рубця на матці, патоморфологічні зміни.

### Вступ

Частота кесарева розтину стійко зростає протягом останніх десятиліть, що обумовлено тяжкою акушерською та екстрагенітальною патологією, широким впровадженням допоміжних репродуктивних технологій, виконанням значної кількості операцій в інтересах плода, а також збільшенням числа вагітних з рубцем на матці [8]. Повторний кесарів розтин слід відносити до розряду хірургічних втручань з високою частотою периопераційних ускладнень [2]. Серед ускладнень інтраопераційного періоду перше місце займають кровотечі та атонія матки [2, 13]. Серед ускладнень у післяопераційному періоді найбільш часто зустрічаються ендометрит, нагноєння післяопераційного шва, гематоми різної локалізації [4, 6, 10].

Перебіг післяопераційного періоду та процесів репарації визначається значною кількістю факторів, до яких відносяться: стан макроорганізму, техніка хірургічного втручання, шовний матеріал, тривалість операції, обсяг

крововтрати. Безперечний інтерес у сучасному акушерстві представляє вдосконалення методик проведення операції повторного кесаревого розтину з використанням технології електрохірургічного впливу на тканини, сучасних гемостатичних та утеротонічних засобів.

У сучасному оперативному акушерстві популярними стають технології електрохірургічного впливу на тканини, які дозволяють виконувати різання з ефективним гемостазом, мають місцеву антибактеріальну дію та покращують місцеві репаративні процеси. Аргоноплазмова коагуляція - метод високочастотної електрохірургії, за якого енергія електромагнітного поля високої частоти передається на тканину безконтактним способом за допомогою потоку іонізованого інертного газу - аргону. Технологія застосування аргоноплазмової коагуляції зменшує обсяг ранового ексудату, перешкоджає виникненню гематом, набряку тканин, сприяє більш швидкій нормалізації мікроциркуляції, репарації тканин,

формуванню більш спроможного рубця на матці [1].

З метою підвищення тону та скоротливої здатності міометрію під час кесарева розтину застосовують утеротоніки. Найбільш широко використовується окситоцин. Період напіввиведення окситоцину складає 4-10 хв., що обумовлює необхідність його безперервного внутрішньовенного введення до досягнення стійкого утеротонічного ефекту [12]. Карбетоцин є довготривалим синтетичним аналогом окситоцину та характеризується швидким початком дії, тривалим періодом напіввиведення (близько 40 хв.), високою біодоступністю [7, 14]. Оптимальна доза препарату становить 100 мкг (для внутрішньовенного/внутрішньом'язового введення). Дані рандомізованих досліджень показують, що однократне введення 100 мкг карбетоцину в порівнянні з введенням окситоцину має більш сильний та тривалий ефект, скорочує потребу в додаткових утеротонічних засобах та є більш економічно обґрунтованим [5, 9, 11, 15].

На сьогоднішній день існує велика кількість гемостатичних засобів, які відрізняються шляхом введення препарату, часом початку гемостатичної дії, побічними ефектами та ін. Транексамова кислота - сучасний антигеморагічний засіб групи антифібринолітиків. Механізм дії обумовлений специфічним пригніченням активації плазміногену і його перетворенням в плазмін, що тим самим нейтралізує фібринолітичну активність в ендометрії. Перевагами препарату є швидкий початок дії, відсутність комплексного впливу на згортаючу систему крові, більш тривалий період напіввиведення, подвійний механізм антифібринолітичної дії [18, 19].

Комплексний вплив застосування аргоноплазмової коагуляції тканин у комбінації з утеротонічними та гемостатичними засобами на перебіг операції та післяопераційного періоду повторного кесарева розтину на сьогоднішній день не вивчено.

*Мета* роботи - оцінити ефективність застосування аргоноплазмової коагуляції тканин у поєднанні з внутрішньовенним введенням транексамової кислоти та карбетоцину під час операції повторного кесарева розтину на перебіг післяопераційного періоду та процеси формування рубця на матці та встановити особливості морфологічної картини рубця на матці в разі використання аргоноплазмової коагуляції міометрію в ділянці шва під час попереднього кесарева розтину.

### Матеріали та методи

Дослідження проведено на клінічних базах кафедри акушерства та гінекології №1, кафедри патологічної та топографічної анатомії НМАПО імені П. Л. Шупика впродовж 2015-2017 рр. У проспективному дослідженні взяли участь 77 жінок з рубцем на матці, які були планово розроджені шляхом операції кесарів розтин в терміні вагітності 39 тижнів.

Було сформовано дві групи пацієнток: I група - 37 пацієнток, яким проведено кесарів розтин з викорис-

танням радіохвильового скальпеля, аргоноплазмової коагуляції судин та тканин. За 10 хв. до початку операції внутрішньовенно вводили транексамову кислоту із розрахунку 15 мг/кг. Після пересічення пуповини внутрішньовенно вводили 100 мкг карбетоцину. Факелом аргонової плазми була проведена обробка швів на матці, апоневрозі та поверхні розрізу підшкірно-жирової клітковини. II група - 40 пацієнток, розроджені шляхом кесарева розтину за традиційною методикою (поперечний розріз за Joel-Cohen, кесарів розтин в нижньо-матковому сегменті за методикою M. Stark).

У ході дослідження оцінювали наступні показники: загальна тривалість операції, об'єм крововтрати, темпи інволюції матки на третю добу після операції, тривалість стаціонарного лікування, товщина міометрія ділянки нижнього сегмента матки за даними УЗД через 3 місяці після кесаревого розтину. Також проведена комплексна патоморфологічна оцінка 25 рубців з матки, висічених при повторних операціях: 12 рубців після попереднього кесарева розтину з аргоноплазмовою коагуляцією шва, 13 рубців без обробки тканин факелом аргонової плазми під час першої операції.

Матеріал біоптату міометрія ділянки нижнього сегмента направлявся на патоморфологічне дослідження. Фрагменти рубця на матці прицільно забирали з нижнього сегмента, фіксували в 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну (pH 7,4) протягом 24-36 годин. Після фіксування використовували стандартний метод проводки матеріалу [3, 16]. Для визначення фенотипу клітинного інфільтрату, особливостей сполучної та м'язової тканини нами було проведено імуногістохімічне дослідження. Було застосовано антитіла до CD3, CD34, CD68, віментину,  $\alpha$ -SMA [16].

Статистичний аналіз результатів проведено за допомогою електронних таблиць Microsoft Office Excel 2010. Для кількісних показників визначали середню арифметичну величину (M), середню похибку (m). Достовірність отриманих кількісних показників визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента. Статистично значущими вважалися відмінності при  $p < 0,05$  (95% рівень значущості).

### Результати. Обговорення

Загальна тривалість операції в I групі склала  $37,0 \pm 2,1$  хв., що значно менше у порівнянні з II групою -  $46,1 \pm 1,8$  хв. ( $p < 0,05$ ). Зменшення тривалості операції в I групі обумовлено використанням радіохвильового скальпеля, аргоноплазмової коагуляції судин, зменшенням затрат часу на лігування судин та додатковий гемостаз.

Середній об'єм інтраопераційної крововтрати в I групі -  $465,7 \pm 37,5$  мл (від 400 до 530 мл), у II групі -  $547,7 \pm 34,6$  мл (від 470 до 700 мл) ( $p < 0,05$ ). У однієї пацієнтки з II групи мала місце рання післяпологова кровотеча, що потребувало додаткового призначення утеротонічних засобів.

Застосування знеболювальних препаратів пацієнтки

I групи потребували впродовж 18-24 годин після операції, пацієнтки II групи - 36-48 годин.

На третю добу післяопераційного періоду всім породіллям проводилось трансабдомінальне ультразвукове дослідження з метою оцінки темпів інволюції матки. Ширина порожнини матки в I групі становила  $9,8 \pm 0,37$  мм, в II групі -  $14,6 \pm 0,54$  мм ( $p < 0,05$ ). У I групі пацієнток спостерігали значно швидші темпи інволюції матки. Субінволюцію матки спостерігали у 1 (2,7%) пацієнтки I групи та 9 (22,5%) пацієнток II групи, тобто більш ніж у 8 разів частіше. Лохіометра була виявлена у 2 (5%) пацієнток II групи.

У 1 пацієнтки II групи виявили серому післяопераційного шва.

Аргоноплазмова коагуляція тканин матки забезпечує надійний гемостаз, чинить місцеву антибактеріальну дію, зменшує об'єм ранового ексудату та запобігає виникненню набряку тканин, що зменшує ризик інфекційно-запальних ускладнень та сприяє утворенню повноцінного рубця [1].

Збільшення тривалості операції негативно позначається на репаративних процесах міометрія, що пов'язано з порушенням кровотоку в матці, збільшенням обсягу крововтрати та мікробного обмінення ранової поверхні [17].

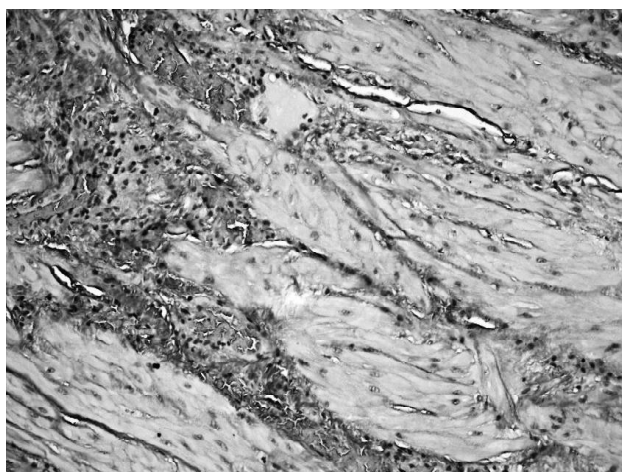
Тривалість стаціонарного лікування після операції у I групі склала  $4,7 \pm 0,12$  днів, у II групі -  $6,6 \pm 0,28$  днів.

З метою оцінки товщини міометрія в зоні післяопераційного рубця всім пацієнткам було проведено трансвагінальне ультразвукове дослідження через 3 місяці після перенесеного кесарева розтину. За результатами вимірювань було виявлено, що товщина міометрія у жінок I групи достовірно вище у порівнянні з показниками II групи і становить в середньому  $9,32 \pm 0,64$  мм та  $6,24 \pm 0,59$  мм, відповідно.

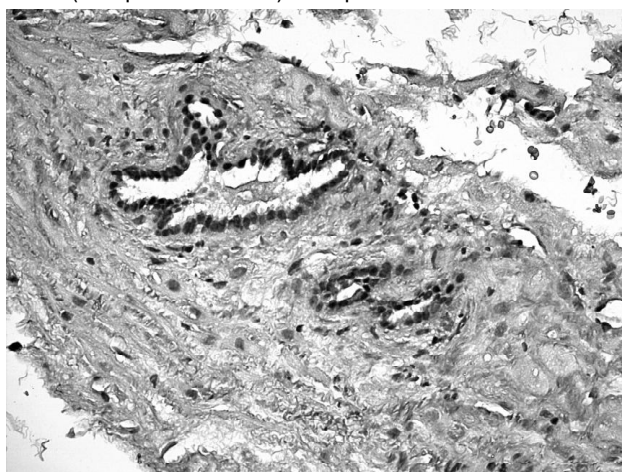
При комплексному патоморфологічному дослідженні біоптатів міометрію нижнього сегменту в I групі при забарвленні гематоксиліном та еозином морфологічна структура представлена переважно гладком'язовими тканинами із помірною кількістю повнокровних дрібних судин, ділянками крововиливів. У частині випадків спостерігалась вогнищева незначна переважно периваскулярна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація, в деяких випадках в препаратах міометрія нижнього сегменту визначались одиничні дрібні ендометріальні залози. При забарвленні за Ван-Гізеном встановлено, що основну масу м'яких тканин препарату складають гладком'язові волокна, колагенові волокна присутні в незначній кількості і утворюють тонкі прожилки проміж м'язевими волокнами (рис. 1).

Зазначена картина співвідношення м'язових і колагенових волокон можлива, якщо в ділянці рубця мали місце процеси активної регенерації. Колагенові волокна також розташовується периваскулярно, переважно в незначній кількості (рис. 1).

Поряд з цим кількість позитивних клітин до маркеру



**Рис. 1.** Ділянка міометрія нижнього сегмента (I група) з приваскулярними пучками колагенових волокон (забарвлені рожево-червоним) та значною кількістю гладком'язових волокон (забарвлені жовтим). Забарвлення за Ван-Гізон.  $\times 100$ .



**Рис. 2.** Ділянка міометрія нижнього сегмента (II група) із значною кількістю колагенових волокон, ендометріальними залозами. Забарвлення за Ван-Гізон.  $\times 200$ .

сполучної тканини - віментину була значно меншою та з меншою інтенсивністю забарвлення, а до гладком'язового актину  $\alpha$ -SMA - велика кількість позитивних клітин.

У II групі забарвлені гематоксиліном та еозином препарати міометрія нижнього сегменту представлені м'якими тканинами з вираженим повнокрив'ям судин, великими ділянками крововиливів, неангіогенезом, вираженою лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією, на окремих ділянках з домішкою моноцитів, місцями формуванням грануляційної тканини, що свідчить про активні нерівномірно виражені в різних ділянках процеси формування та дозрівання сполучної тканини. У структурі м'яких тканин препарату міометрія нижнього сегмента, груба сполучна тканина присутня у помірній та великій кількості, розташована дифузно, більш молода сполучна тканина - переважно периваскулярно, спостерігалась проліферацією ендотелію судин, в частині випадків наявні ендометріальні залози (рис. 2).

При проведенні імуногістохімічного дослідження встановлено виразна експресія віментину - маркеру сполучної тканини, слабка експресія та невелика кількість позитивних гладко-м'язових клітин.

Таким чином, при порівнянні морфологічної картини міометрію нижнього сегменту, можна зробити висновки, що у I групі регенераторні процеси мають більш сприятливий перебіг, схильність до відновлення первинної структури міометрію, в той час коли в II групі спостерігались процеси порушеної регенерації із заміщенням гладко-м'язової тканини різної зрілості сполучною тканиною, помірно виражений запальний процес, який у свою чергу підтримує подальші процеси розростання сполучної тканини на місці оперативного втручання на матці, що доведено при дослідженні імунофенотипу вивчених біоптатів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Застосування аргоноплазмової коагуляції судин та тканин у поєднанні з внутрішньовенним введенням транексамової кислоти та карбетоцину суттєво зменшує тривалість операції (37,0±2,1 хв. проти 46,1±1,8 хв.), мінімізує періопераційну крововтрату при повторному

кесаревому розтині, сприяє нормальній інволюції матки, зменшує тривалість застосування знеболювальних засобів, призводить до зниження частоти післяопераційних інфекційно-запальних ускладнень, тривалості перебування у стаціонарі (4,7±0,12 проти 6,6±0,28 ліжко-днів).

2. За даними патоморфологічного дослідження обробка шва на матці факелом аргонної плазми збільшує повноцінність репаративних процесів та сприяє формуванню морфологічно повноцінного рубця з переважанням гладко-м'язових клітин над сполучнотканинними.

3. Біометричні показники міометрія в ділянці рубця на матці через 3 місяці після операції становили: товщина міометрія в зоні рубця в I групі - 9,32±0,64 мм, в II - 6,24±0,59 мм (p<0,05).

Продовження досліджень, запропонованої нами методики, дозволить підвищити ефективність профілактики та лікування інтра- та післяопераційних ускладнень при проведенні повторного кесарева розтину у жінок з рубцем на матці, зменшити показник материнської захворюваності та смертності, дозволить впровадити в практичну діяльність родопомічних закладів сучасні технічні та медикаментозні методи при проведенні абдомінального розродження.

### Список посилань

1. Глухов, Е. Ю., Обоскалова, Т. А., Столин, А. В., Спирин, А. В., Бутунов, О. В. (2014). Рубец на матке после кесарева сечения в клинике и эксперименте. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 1, 10-18.
2. Голяновський, О. В. (Ред.) (2013). *Кровотечі в практиці акушера-гінеколога: навчальний посібник*. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Київ: [б. в.].
3. Марковський, В. Д. & Туманський, В. О. (Ред.). (2015). *Патоморфологія: національний підручник*. Київ: ВСВ "Медицина".
4. Ahnfeldt-Mollerup, P., Petersen, L. K., Kragstrup, J., Christensen, R. D., & Sorensen, B. (2012). Postpartum infections: occurrence, healthcare contacts and association with breastfeeding. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 91 (12), 1440-1444. doi.org/10.1111/aogs.12008.
5. Behery, M. M., Sayed, G. A., Hameed, A. A., Soliman, B. S., Abdelsalam, W. A., & Bahaa, A. (2016). Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in obese nulliparous women undergoing emergency cesarean delivery. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 29 (8), 1257-1260. doi: 10.3109/14767058.2015.1043882.
6. Conroy, K., Koenig, A. F., Yu, Y. H., Courtney, A., Lee, H. J., & Norwitz, E. R. (2012). Infectious morbidity after cesarean delivery: 10 strategies to reduce risk. *Rev. Obstet. Gynecol.*, 5(2), 69-77. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3410505/>
7. Cordovani, D., Balki, M., Farine, D., Seaward, G., & Carvalho, J. C. (2012). Carbetocin at elective Cesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose. *Can. J. Anesth.*, 59(8), 751-757. doi: 10.1007/s12630-012-9728-2.
8. Dodd, J. M., Anderson, E. R., Gates, S., & Grivell, R. M. (2014). Surgical techniques for uterine incision and uterine closure at the time of caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 7, CD004732. doi: 10.1002/14651858.CD004732.pub3.
9. Holleboom, A., Eyck, J., Koenen, S. V., Kreuwel, I. A., Bergwerff, F., Creutzberg, E. C., & Bruinse, H. W. (2013). Carbetocin in comparison with oxytocin in several dosing regimens for the prevention of uterine atony after elective caesarean section in the Netherlands. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 287 (6), 1111-1117. doi: 10.1007/s00404-012-2693-8.
10. Hung, H. W., Yang, P. Y., Yan, Y. H., Jou, H. J., Lu, M. C., & Wu, S. C. (2016). Increased postpartum maternal complications after cesarean section compared with vaginal delivery in 225 304 Taiwanese women. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 29 (10), 1665-1672. doi: 10.3109/14767058.2015.1059806.
11. Khan, M., Balki, M., Ahmed, I., Farine, D., Seaward G., & Carvalho, J. C. A. (2014). Carbetocin at elective Cesarean delivery: a sequential allocation trial to determine the minimum effective dose. *Canadian Journal of Anesthesia*, 61 (3), 242-248. doi: 10.1097/01.aoa.0000469484.82256.52.
12. Lavoie, A., McCarthy, R. J., & Wong, C. A. (2015). The ED90 of prophylactic oxytocin infusion after delivery of the placenta during cesarean delivery in laboring compared with nonlaboring women: an up-down sequential allocation dose-response study. *Anesth. Analg.*, 121 (1), 159-164. doi: 10.1213/ANE.0000000000000781.
13. Litwicka, K., & Greco, E. (2013). Cesarean scar pregnancy: a review of management options. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 25 (6), 456-461. doi: 10.1097/GCO.0000000000000023.
14. Nguyen-Lu, N., Carvalho, J. C., Farine, D., Seaward, G., Ye, X. Y., & Balki, M. (2015). Carbetocin at Cesarean delivery for labour arrest: a sequential allocation trial to determine the effective dose. *Canadian Journal of Anesthesia*, 62 (8), 866-874. <https://doi.org/10.1007/s12630-015-0375-2>.
15. Pizzagalli, F., Agasse, J., & Marpeau, L. (2015). Carbetocin versus Oxytocin during caesarean section for preventing postpartum haemorrhage. *Gynecol. Obstet. Fertil.*, 43 (5),

- 356-360. Doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.03.004.
16. Rosai, J. (Ed.). (2011). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology* (7th ed.). (p. 25-95). Elsevier Inc.
  17. Silver, R. M., Landon, M. B., & Rouse, D. J. (2006). Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Int. J. Gynecol. Obst.*, 107 (6), 1226-32. doi: 10.1097/01.AOG.0000219750.79480.84.
  18. Sofiene, B. M., Zied, H., Laidi, B. N., Yahya, M., & Hayen, M. (2015). A comparison of two doses of tranexamic acid to reduce blood loss during cesarean delivery. *Glob. Anesth. Perioper. Med.*, 1 (4), 93-95. doi: 10.15761/GAPM.1000123.
  19. Yehia, A. H., Koleib, M. H., Abdelazim, I. A., & Atik A. (2014). Tranexamic acid reduces blood loss during and after cesarean section: A double blinded, randomized, controlled trial. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 3 (1), 53-56. doi: 10.1016/s2305-0500(14)60002-6.
  9. Holleboom, A., Eyck, J., Koenen, S. V., Kreuwel, I. A., Bergwerff, F., Creutzberg, E. C., & Bruinse, H. W. (2013). Carbetocin in comparison with oxytocin in several dosing regimens for the prevention of uterine atony after elective cesarean section in the Netherlands. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 287 (6), 1111-1117. doi: 10.1007/s00404-012-2693-8.
  10. Hung, H. W., Yang, P. Y., Yan, Y. H., Jou, H. J., Lu, M. C., & Wu, S. C. (2016). Increased postpartum maternal complications after cesarean section compared with vaginal delivery in 225 304 Taiwanese women. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 29 (10), 1665-1672. doi: 10.3109/14767058.2015.1059806.
  11. Khan, M., Balki, M., Ahmed, I., Farine, D., Seaward G., & Carvalho, J. C. A. (2014). Carbetocin at elective Cesarean delivery: a sequential allocation trial to determine the minimum effective dose. *Canadian Journal of Anesthesia*, 61 (3), 242-248. doi: 10.1097/01.aoa.0000469484.82256.52.
  12. Lavoie, A., McCarthy, R. J., & Wong, C. A. (2015). The ED90 of prophylactic oxytocin infusion after delivery of the placenta during cesarean delivery in laboring compared with nonlaboring women: an up-down sequential allocation dose-response study. *Anesth. Analg.*, 121 (1), 159-164. doi: 10.1213/ANE.0000000000000781.
  13. Litwicka, K., & Greco, E. (2013). Cesarean scar pregnancy: a review of management options. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 25 (6), 456-461. doi: 10.1097/GCO.0000000000000023.
  14. Nguyen-Lu, N., Carvalho, J. C., Farine, D., Seaward, G., Ye, X. Y., & Balki, M. (2015). Carbetocin at Cesarean delivery for labour arrest: a sequential allocation trial to determine the effective dose. *Canadian Journal of Anesthesia*, 62 (8), 866-874. <https://doi.org/10.1007/s12630-015-0375-2>.
  15. Pizzagalli, F., Agasse, J., & Marpeau, L. (2015). Carbetocin versus Oxytocin during caesarean section for preventing postpartum haemorrhage. *Gynecol. Obstet. Fertil.*, 43 (5), 356-360. Doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.03.004.
  16. Rosai, J. (Ed.). (2011). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology* (7th ed.). (p. 25-95). Elsevier Inc.
  17. Silver, R. M., Landon, M. B., & Rouse, D. J. (2006). Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Int. J. Gynecol. Obst.*, 107 (6), 1226-32. doi: 10.1097/01.AOG.0000219750.79480.84.
  18. Sofiene, B. M., Zied, H., Laidi, B. N., Yahya, M., & Hayen, M. (2015). A comparison of two doses of tranexamic acid to reduce blood loss during cesarean delivery. *Glob. Anesth. Perioper. Med.*, 1 (4), 93-95. doi: 10.15761/GAPM.1000123.
  19. Yehia, A. H., Koleib, M. H., Abdelazim, I. A., & Atik A. (2014). Tranexamic acid reduces blood loss during and after cesarean section: A double blinded, randomized, controlled trial. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 3 (1), 53-56. doi: 10.1016/s2305-0500(14)60002-6.

## References

1. Gluhov, E. Yu., Oboskalova, T. A., Stolin, A. V., Spirin, A. V. & Butunov, O. V. (2014). Rubec na matke posle kesareva secheniya v klinike i eksperimente. [Post-cesarean section uterine scar in clinical and experimental settings]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa - Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*, 1, 10-18.
2. Holianovskyi, O. V. (Red.) (2013). *Krovotechi v praktytsi akushera-hinekoloha: navchalnyi posibnyk. [Haemorrhage in the practice of an Obstetrician-Gynaecologist: tutorial]. Natsionalna medychna akademiia pisladyplomnoi osvity imeni P. L. Shupyka*. Kyiv : [b. v.]. - Kiev: [w.p.h].
3. Markovskiy, V. D. & Tumanskiy, V. O. (Red.). (2015). *Patomorfologiya: natsionalnyi pidruchnyk. [Pathomorphology: national textbook]*. Kyiv: VSV "Medytsyna". - Kyiv: VSV "Medicine".
4. Ahnfeldt-Mollerup, P., Petersen, L. K., Kragstrup, J., Christensen, R. D., & Sorensen, B. (2012). Postpartum infections: occurrence, healthcare contacts and association with breastfeeding. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 91 (12), 1440-1444. doi.org/10.1111/aogs.12008.
5. Behery, M. M., Sayed, G. A., Hameed, A. A., Soliman, B. S., Abdelsalam, W. A., & Bahaa, A. (2016). Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in obese nulliparous women undergoing emergency cesarean delivery. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 29 (8), 1257-1260. doi: 10.3109/14767058.2015.1043882.
6. Conroy, K., Koenig, A. F., Yu, Y. H., Courtney, A., Lee, H. J., & Norwitz, E. R. (2012). Infectious morbidity after cesarean delivery: 10 strategies to reduce risk. *Rev. Obstet. Gynecol.*, 5(2), 69-77. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3410505/>
7. Cordovani, D., Balki, M., Farine, D., Seaward, G., & Carvalho, J. C. (2012). Carbetocin at elective Cesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose. *Can. J. Anesth*, 59(8), 751-757. doi: 10.1007/s12630-012-9728-2.
8. Dodd, J. M., Anderson, E. R., Gates, S., & Grivell, R. M. (2014).

Голяновский О.В., Дядик Е.А., Слободян Ю.В., Козлова Е.С., Стецюк К.В.

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА И ФОРМИРОВАНИЯ РУБЦА НА МАТКЕ ПРИ ПОВТОРНОМ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ

**Аннотация.** Повторное кесарево сечение относится к хирургическим вмешательствам с высокой частотой периоперационных осложнений. Цель работы - оценить влияние аргоноплазменной коагуляции тканей в сочетании с введением транексамовой кислоты и карбетоцина при повторном кесаревом сечении на ход операции и процессы формирования рубца на матке и установить особенности морфологической картины рубца на матке при аргоноплазменной коагуляции шва во время предыдущей операции. В исследовании приняли участие 77 женщин с рубцом на матке, которые были планомерно разрешены путем кесарева сечения. I группа - 37 пациенток, которым проведено кесарево сечение с использованием аргоноплазменной коагуляции тканей. За 10 мин до операции внутривенно вводили транексамовую кис-

лоту из расчета 15 мг/кг, после пересечения пуповины - 100 мкг карбетоцина. II - 40 пациенток, родоразрешены путем кесарева сечения в модификации M. Stark. Проведена патоморфологическая оценка 25 рубцов из матки, высеченных при повторных операциях: 12 рубцов после предыдущего кесарева сечения с аргоноплазменной коагуляцией шва на матке, 13 рубцов без обработки факелом аргонной плазмы. Проведено иммуногистохимическое исследование, применены антитела к CD3, CD34, CD68, виментина,  $\alpha$ -SMA. Количественные показатели представлены как  $M \pm t$ . Длительность операции в I группе составила  $37,0 \pm 2,1$  мин., во II -  $46,1 \pm 1,8$  мин. Объем интраоперационной кровопотери в I группе -  $465,7 \pm 37,5$  мл, во II группе -  $547,7 \pm 34,6$  мл. В применении обезболивающих препаратов пациентки I группы нуждались в течение 18-24 часов после операции, II группы - 36-48 часов. На третьи сутки после операции проведено ультразвуковое исследование. Ширина полости матки в I группе составила  $9,8 \pm 0,37$  мм, во II -  $14,6 \pm 0,54$  мм. Продолжительность стационарного лечения после операции в I группе -  $4,7 \pm 0,12$  дней, во II -  $6,6 \pm 0,28$  дней. Через 3 месяца после операции проведено ультразвуковую оценку толщины миометрия: у женщин I группы -  $9,32 \pm 0,64$  мм, во II -  $6,24 \pm 0,59$  мм. При сравнении морфологических данных миометрия нижнего сегмента, сделан вывод, что в I группе регенераторные процессы имеют более благоприятное течение, склонность к восстановлению структуры миометрия, в то время как во II группе наблюдались процессы нарушенной регенерации с замещением гладко-мышечной ткани различной зрелости соединительной тканью, умеренно выраженный воспалительный процесс. Итак, применение аргоноплазменной коагуляции тканей в сочетании с введением транексамовой кислоты и карбетоцина достоверно снижает периоперационные осложнения при повторном кесаревом сечении, обработка шва на матке факелом аргонной плазмы улучшает репаративные процессы и способствует формированию морфологически полноценного рубца с преобладанием гладко-мышечных клеток над соединительнотканными.

**Ключевые слова:** рубец на матке, повторное кесарево сечение, послеоперационный период, формирование рубца на матке, патоморфологические изменения.

**Golyanovsky O.V., Dyadyk O.O., Slobodian Y.V., Kozlova K.S., Stetsiuk K.V.**

#### **CLINICO-MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE POSTOPERATIVE PERIOD AND HEALING PROCESS OF THE UTERINE SCAR TISSUE AFTER RE-CESAREAN SECTION**

**Annotation.** A high number of repeat cesarean sections increases a risk of excessive bleeding, uterine atony, hysterectomy. The aim of study was to evaluate the efficacy of medical and technical methods (argon plasma coagulation, tranexamic acid, carbetocin) to prevent complications following repeat cesarean section and to improve the myometrial wound healing, to establish morphological features of uterine scar tissue in case of using argon plasma coagulation of myometrium in the area of the suture during the previous operation. Prospective cohort study of 77 patients who had undergone repeat cesarean section. I group included 37 women who had repeat cesarean section using argon plasma coagulation. Ten minutes before the operation, 15 mg/kg of tranexamic acid was injected intravenously. 100 mcg carbetocin was administered intravenously after cutting the umbilical cord. II group comprised 40 women who had traditional cesarean section using Stark's technique and Joel-Cohen incision. Pathomorphological study of scarred lower uterine segment myometrium was performed. Immunohistochemical staining against CD3, CD34, CD68, vimentin,  $\alpha$ -SMA was performed. Results are presented as Mean $\pm$ SD. Total operative time was significantly shorter in the I group ( $37,0 \pm 2,1$  minutes) compared to II ( $46,1 \pm 1,8$  minutes) ( $p < 0,05$ ). Volume of blood loss in the I group was  $465,7 \pm 37,5$  ml, and in the II -  $547,7 \pm 34,6$  ml ( $p < 0,05$ ). Patients of the I group needed analgesic for 18-24 hours, the II group - 36-48 hours after operation. The width of the uterine cavity in group I was  $9,8 \pm 0,37$  mm, in group II -  $14,6 \pm 0,54$  mm ( $p < 0,05$ ). One patient of group I and 9 patients of group II had signs of uterine subinvolution. Length of hospital stay after surgery in group I was  $4,7 \pm 0,12$  days, in II -  $6,6 \pm 0,28$  days. The ultrasound thickness of myometrium in group I and group II is an average of  $9,32 \pm 0,64$  mm and  $6,24 \pm 0,59$  mm, respectively. Pathomorphological data of scarred lower uterine segment myometrium showed that in group I regenerative processes have more favorable course, a tendency to restore the structure of myometrium, while in group II there were processes of disturbed regeneration with the replacement of smooth muscle tissue varying maturity of connective tissue, moderate inflammatory process. So, the use of tranexamic acid, carbetocin and argon plasma coagulation is effective in reducing perioperative blood loss, total operative time, dosage of uterotonic and analgesic medications and postoperative hospital stay in patients giving birth by repeat cesarean section. According to the pathomorphological study, argon plasma coagulation of myometrium in the area of suture increases the value of the reparative processes and promotes the formation of a morphologically complete scar, with the predominance of smooth muscle cells over connective tissue.

**Keywords:** uterine scar, repeat cesarean section, postoperative period, formation of a scar on the uterus, pathomorphological changes.

---

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-19

УДК: 618.2-071.1:618.3:159.9.07:314.72

## ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ВАГІТНИХ ЖІНОК-ПЕРЕМІЩЕНИХ ОСІБ

Жабченко І.А., Корнієць Н.Г., Тертична-Телюк С.В., Коваленко Т.М.

Державна установа "Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України", відділення патології вагітності та пологів (вул. П. Майбороди, 8, м. Київ, Україна, 04050), Державний заклад "Луганський державний медичний університет", медичний факультет, кафедра акушерства та гінекології (вул. Будівельників, 32, м. Рубіжне, Україна, 93012)

Відповідальний за листування:  
e-mail: izhab@ukr.net

Статтю отримано 22 грудня 2017 р.; прийнято до друку 29 січня 2018 р.

**Анотація.** Однією з найважливіших умов сприятливого перебігу вагітності, розвитку плода та фізіологічних пологів є гармонійний та стійкий психоемоційний стан жінки під час вагітності. З метою вивчення особливостей психоемоційного стану вагітних-переміщених осіб, проведено динамічне проспективне обстеження 96 таких вагітних у терміні гестації після 22 тижнів та 34 місцевих вагітних (контрольна група). За даними тесту Ч.Д. Спілбергера, середній бал реактивної тривоги в основній групі був вище в 1,6 рази, а особистісної тривоги - в 1,4 рази. За результатами тесту І.В. Добрякова, для 36 (37,5%) вагітних-переміщених осіб притаманний оптимальний тип ПКГД, 24 (25,0%) - гіпогестогнозичний, 9 (9,4%) - ейфоричний, 18 (18,7%) - тривожний, 9 (9,4%) - депресивний. Кожна друга вагітна контрольної групи мала оптимальний тип ПКГД - 20 (58,8%;  $p < 0,05$ ), 12 (35,3%) - гіпогестогнозичний, 2 (5,9%) - ейфоричний. Результати тесту Л.М. Рабовалюк, підтвердили, що практично усі вагітні контрольної групи показали низький рівень тривожності, а кожна п'ята вагітна основної групи (21-21,9%) набрала високі бали, що свідчить про наявність у них тривоги, депресії. Вивчення показників тривожності, депресії та порушень ставлення до вагітності серед вагітних-переміщених осіб дозволило індивідуалізувати підходи до антенатального спостереження, покращити показники якості здоров'я матері та новонародженої дитини.

**Ключові слова:** вагітність, пологи, стрес, психодіагностика, вагітні-переміщені особи.

### Вступ

Однією з найважливіших умов сприятливого перебігу вагітності, розвитку плода та фізіологічних пологів є гармонійний та стійкий психоемоційний стан під час вагітності. Вагітні є найчутливішими до патогенних чинників довкілля, оскільки їх адаптаційно-приспосувальні механізми, окрім перебудови функціональних систем організму до вагітності, повинні витримати навантаження ще й з боку зовнішнього середовища [1, 6, 7]. Хронічний стрес негативно впливає на перебіг вагітності, збільшуючи число ускладнень. Під час і після виникнення надзвичайних ситуацій людина стикається з різними проблемами психічного здоров'я. У деяких навіть виникають додаткові психічні розлади, а не лише психоемоційний стрес [1, 2, 3, 5, 10, 16]. Ось чому вивчення психоемоційного стану під час вагітності останніми роками привертає особливу увагу науковців [1, 2, 3, 5, 6, 7, 16]. Підвищення рівня тривожності, порушення сну, депресія є поширеними та часто нерозпізнаними станами, які можуть бути причиною негативних наслідків для здоров'я жінки та її майбутньої дитини. Наслідки потужного стресу під час вагітності можуть проявитися запамороченням, прискоренням серцебиття, тремором кінцівок, підвищенням артеріального тиску, а також немотивованим підвищенням нервозності. Деякі автори розглядають як негативні наслідки стресу зниження працездатності, погіршення апетиту, млявість, апатію, порушення сну [1]. Не викликає сумнівів негативний вплив перинатального стресу на стан нервової системи плода і новонародженого, який проявляється вже в перші

хвилини життя низькою оцінкою за шкалою Апгар і малою масою тіла. У подальшому ці діти зазнають труднощів з адаптацією в колективі, вони часто бувають гіперактивними, схильними до різних фобій [1, 7, 9, 15, 16].

Особливого значення проблема перинатального стресу набуває сьогодні. Військова агресія обумовлює народження, так би мовити, "дітей війни" - невпевнених, зі зниженою самооцінкою, глибоко хворих малят з психічними розладами [4, 15, 16]. Особливості психоемоційного стану таких дітей вивчалися німецькими та американськими психоаналітиками й психіатрами [16], які дійшли висновку про негативний вплив особливого хронічного стресу військового часу на формування особистості майбутньої дитини.

Однією з особливостей українського сьогодні є наявність абсолютно нового прошарку населення - внутрішньо переміщених осіб із Донбасу та Криму, загальна кількість яких, за даними Міністерства соціальної політики України, досягла на 5 березня 2018 року 1 489 659 осіб [12]. Ці люди тією чи іншою мірою зазнали прямої військової агресії. Проте навіть подолання екстремальних ситуацій, пов'язаних з окупацією та військовою агресією на сході України, не завершується з їх закінченням, адже багато учасників таких подій отримали психічні травми, які довго нагадують про себе. Такі реакції можливі навіть на тлі загального благополуччя, через тривалий час після події, що визначається як посттравматичний синдром (ПТС) і характеризується змінами в емоційній сфері, поведінці, що може турбувати

людину протягом багатьох років. Наявність ПТС проявляється руйнуванням системи індивідуальних особистісних захистів, що веде до значних порушень життєдіяльності людини [10]. Сьогодні не викликає сумнівів причинно-наслідкові зв'язки між ПТС і переживанням травматичного стресу (військові дії, зміна місця проживання внаслідок цього та окупації; погіршення соціального статусу та економічного становища). Симптоми ПТС включають яскраві нав'язливі спогади про травматичні ситуації, нічні кошмари, труднощі засинання й емоційну нестійкість, спустошеність, підвищену пильність. Все це віддзеркалюється в деструктивній поведінці людини від депресії до агресії [4, 5, 10].

Вагітність для кожної жінки завжди є особливо хвилюючим періодом життя, який впливає не тільки на її фізичний, але й на психічний стан. Водночас психоемоційний стан вагітної також визначає перебіг вагітності. Негативні емоції, психічна напруга, втома, страх, тривога, депресія можуть сприяти розвитку акушерських ускладнень [1, 2, 3, 5, 11]. Так, Г. Сельє ще у 1936 році повідомив про взаємозв'язок між факторами стресу (травма, інфекція, тривога, холод тощо) та розвитком одноманітної неспецифічної реакції, яка полягає у стимуляції наднирникових залоз, атрофії тиміко - лімфатичної системи, виразкової хвороби шлунково-кишкового тракту [3, 5]. Г.Б. Мальгіна і співав. (2001) [11], досліджуючи вагітних у стані довготривалого психоемоційного стресу, повідомили про значне зростання у них частоти прееклампсії (46,3%), плацентарної дисфункції (56,65%), невиношування (10,9%) і недоношування (16,6%) вагітності, що сприяло значному зростанню питомої ваги новонароджених (76%) в стані асфіксії різного ступеня. Внаслідок емоційно-стресової гіперактивності у вагітних частіше зустрічається обвиття пуповини навколо шиї плода чоловічої статі та передчасні або стрімкі пологи у разі народження дівчинки [9].

Враховуючи негативний вплив перинатального стресу на розвиток акушерських ускладнень, психодіагностика і психокорекція при вагітності є важливим аспектом її антенатального супроводу.

*Мета* дослідження - вивчити особливості поширеності та вираженості проявів тривоги, депресії, а також ставлення до вагітності у вагітних- переміщених осіб.

### Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети було проведено динамічне проспективне клініко-параклінічне обстеження 96 вагітних - переміщених осіб в терміні гестації після 22 тижнів, які знаходилися на лікуванні й розродженні у пологовому відділенні ЦМБЛ м. Рубіжне та перинатальному центрі м. Сєвєродонецьк Луганської області. Контрольну групу склали 34 вагітні жінки, що постійно мешкають у цій місцевості, узяті в довільному порядку проспективного клініко-статистичного та лабораторно-інструментального дослідження.

Усім вагітним було проведено комплексне клініко-

лабораторне та спеціальне акушерське обстеження у повній відповідності до стандартів якості Наказу МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 [13]. Клінічне обстеження вагітних передбачало традиційний збір анамнезу вагітності та життя. Разом з рутинним опитуванням в обстежуваних вагітних у режимі скринінгу оцінювали психоемоційний стан. Для цього з усіма обстежуваними вагітними було проведено клінічне інтерв'ю шляхом заповнення заздалегідь опрацьованих анкет, які вміщували складові питання тестів Ч.Д. Спілбергера у модифікації Ю.Л. Ханіна [8], І.В. Добрякова [2, 8] та методу досліджень мотивів збереження вагітності Л.М. Рабовалюк [2, 14].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента та методу кутового перетворення Фішера. Обчислення отриманих результатів здійснювали на персональному комп'ютері з використанням програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 7.0. Розбіжності визначали як достовірні при  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

Вік вагітних-переміщених осіб коливався в межах від 14 до 41 року і в середньому становив  $27,74 \pm 0,57$  років (група контролю  $26,3 \pm 0,64$  років). Переважна кількість (49-51,0%) вагітних основної групи були працівницями, втім значна їх частина не мала постійного місця роботи (39-40,6%). У контрольній групі питома вага домогосподарок і працюючих жінок сягала відповідно 50,0% і 47,1%. За сімейним станом вагітні досліджуваних груп не мали відмінностей, більшість їх (основна група 74-77,1%, контрольна 27-79,4%) перебували в шлюбі. Отже, за віком, сімейним і соціальним станом вагітні основної та контрольної груп були однорідними, що в подальшому дозволило судити про відмінності, зумовлені, перш за все, умовами проживання та статусом переміщеної особи.

Як свідчать проведені дослідження, вагітні обох груп відрізнялись високим рівнем соматичної захворюваності: в основній групі обтяжений соматичний анамнез мали 86,5% пацієнток, у контрольній - 73,5% ( $p < 0,05$ ). Особливістю соматичної захворюваності вагітних основної групи було поєднання різних видів екстрагенітальної патології, які є однією з причин неповноцінної імплантації й недостатньої інвазії трофобласту на початкових етапах вагітності, тобто є преморбідним фоном для розвитку плацентоасоційованих ускладнень вагітності. Поєднання екстрагенітальних захворювань відзначали 55,4% вагітних основної групи, у контрольній групі таких пацієнток зареєстровано лише 36,0% ( $p < 0,05$ ). Вагітні основної групи відрізнялися високою захворюваністю на ГРВІ, які ми реєстрували втричі частіше, ніж у групі контролю.

Вагітні досліджуваних груп відрізнялися досить високою гінекологічною захворюваністю: 74 вагітних (77,1%) основної, 25 (73,5%) контрольної групи мали в анам-



незі захворювання жіночої статеві сфери.

У вагітних основної групи вагітність достовірно частіше ускладнювалася загрозою раннього (39,6%, контрольна група - 14,7%,  $p < 0,05$ ) та пізнього самовільного абортів (51,0%, контрольна група - 32,4%,  $p < 0,05$ ), загрозою передчасних пологів (56,3%; контрольна група - 26,5%,  $p < 0,05$ ) і плацентарною дисфункцією (34,4%; контрольна група - 11,8%,  $p < 0,05$ ). Обтяжений перебіг вагітності у вагітних з категорії внутрішньо переміщених осіб сприяв погіршенню психоемоційного стану жінок і створював умови для перинатального стресу.

Так, за даними тесту Ч.Д. Спілбергера середній бал реактивної тривоги (РТ) в основній групі був в 1,6 рази вищим, ніж в групі контролю (29), і сягав 47. При цьому низький рівень РТ мали 29 (30,2%), помірний - 48 (50,0%) і високий - 19 (19,8%) вагітних основної групи, в контрольній групі переважали вагітні з низьким рівнем РТ (21 - 61,8%;  $p < 0,05$ ), питома вага вагітних з помірним і високим РТ сягала 32,4% (11 випадків) і 5,9%; (2 випадки) відповідно ( $p < 0,05$ ). Показники особистісної тривоги (ОТ) також достовірно розрізнялися і склали, відповідно, 45 і 33 бали. Низький рівень ОТ відзначався у кожній третій вагітній основної групи (31,3%; в групі контролю - 70,6%;  $p < 0,05$ ), помірний майже у кожній другій (45,8%; в групі контролю - 20,6%;  $p < 0,05$ ), що в 2,2 рази вище, ніж у вагітних контрольної групи. Частота високого рівню ОТ у вагітних основної групи також перевищувала пересічний показник в групі контролю в 2,6 разів і становила 22,9% (група контролю - 8,8%;  $p < 0,05$ ).

Таким чином, за даними тесту Ч.Д. Спілбергера для вагітних основної групи притаманні помірний і високий рівень РТ і ОТ.

Згідно з результатами тесту І.В. Добрякова, для 36 (37,5%) вагітних-переміщених осіб притаманний оптимальний тип ПКГД, у 24 (25,0%) зареєстровано гіпогестогнозичний, у 9 (9,4%) - ейфоричний, у 18 (18,7%) - тривожний й у 9 (9,4%) - депресивний. Проте кожна друга вагітна контрольної групи мала оптимальний тип ПКГД (20 - 58,8%;  $p < 0,05$ ), гіпогестогнозичний тип діагностовано у 12 (35,3%) жінок, ейфоричний - у 2 (5,9%); інші типи не отримали достатньої кількості балів під час дослідження. Таким чином, достовірно частіше саме вагітні контрольної групи, які не відчували на собі впливу стресу, що пов'язаний з військовим конфліктом, мали оптимальний, притаманний нормальному розвитку вагітності, тип ПКГД. У вагітних основної групи із числа переміщених осіб достовірно частіше діагностували типи ПКГД, які підтверджують наявність нервово-психічних і афективних порушень, що притаманні для ПТС. Саме ці вагітні в програмі антенатального спостереження потребують консультацій психолога та психотерапевта задля попередження розвитку ускладнень вагітності, пологів, післяпологового періоду та покращення перинатальних наслідків.

Результати, що отримали під час опрацювання опитувальника Л.М. Рабовалюк, розподілилися наступним

чином. Достовірних розбіжностей при аналізі даних щодо планування вагітності не виявлено. Так, заплановану вагітність мали 82 (85,4%) жінки з групи переміщених осіб та 29 (85,3%) з контрольної групи; відповідно 14 вагітних (14,6%) в основній та 5 (14,7%) у контрольній вказали на незаплановану, спонтанну вагітність.

Незважаючи на плановану вагітність, 49,0% вагітних основної групи (47 жінок) вказали на фінансові труднощі, які відбиваються на медикаментозному забезпеченні гестації та стані харчової поведінки самої вагітної, в той час як тільки 5,9% вагітних групи контролю (2 випадки) оцінювали своє фінансове становище як недостатнє ( $p < 0,05$ ) для забезпечення гестації. Аналіз тверджень третього блоку не мав достовірних розбіжностей і свідчить про превалювання конструктивних мотивів збереження вагітності та бажання мати дитину взагалі, що мотивувало вагітних до виконання рекомендацій, які вони отримували під час контакту з лікарем в процесі антенатального спостереження. Втім незначна кількість вагітних основної (3 - 3,1%) і контрольної (1 - 2,9%) групи виявилися неготовими до можливості жертвувати заради дитини особистими бажаннями та розвагами, що треба розглядати як підґрунтя для розвитку конфлікту між матір'ю та дитиною в процесі неонатального догляду і виховання. Розглядаючи фізіологічний перебіг вагітності як запоруку народження здорової дитини, кожна друга вагітна досліджуваних груп (основна група 39 осіб - 40,6% і контрольна група 17 осіб - 50,0%) вказували стурбованість станом свого здоров'я і змінами, що мають місце в організмі під час вагітності. Загалом переважна більшість вагітних основної групи (93 - 96,9%) та усі вагітні групи контролю не вказували тривоги щодо материнства, лише 3 вагітні (3,1%) з числа внутрішньо переміщених осіб вказували високий рівень тривоги щодо виконання своїх материнських зобов'язань. Аналіз відповідей щодо наявності соціального стереотипу вагітності, бажання самореалізації за допомогою дітей, а також можливості використання вагітності задля маніпуляції обставин в родині (сьомий - дев'ятий блоки тесту) достовірних відмінностей у вагітних досліджуваних груп не виявив. На особливу увагу заслуговує аналіз відповідей обстежуваних вагітних щодо наявності страхів і тривоги. Практично усі вагітні контрольної групи показали низький рівень тривожності, в той час як кожна п'ята вагітна основної групи (21 - 21,9%), обираючи твердження цього розділу, набрала діагностичні високі бали, що свідчить про наявність у них тривоги і депресії, обумовленої пережитою військовою агресією і окупацією, а також станом внутрішньо переміщеної особи.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Для вагітних з категорії внутрішньо переміщених осіб притаманні тривожно-невротичні стани, що відрізняються достовірно високими рівнями реактив-

ної та особистісної тривожності, і перевищують в 3,3 і 2,6 разів аналогічні показники в групі контролю.

2. Високий рівень реактивної та особистісної тривожності є підґрунтям для формування навіть при незначному негативному психоемоційному впливі патологічного типу психологічної компоненти гестаційної домінанти.

3. Частота тривожного, ейфоричного чи депресив-

ного типу ПКГД у вагітних з числа внутрішньо переміщених осіб є у 6,4 рази вищою, ніж у групі контролю.

Вивчення показників тривожності, депресії та порушень ставлення до вагітності серед вагітних-переміщених осіб і своєчасна корекція їх відхилень дозволить індивідуалізувати підходи до антенатального спостереження та покращити показники якості здоров'я матері та новонародженої дитини.

### Список посилань

1. Ancheva, I. A. (2017). Психопрофілактика стресу під час вагітності та пологів. *Здоровье женщины*, 5 (121), 32-34.
2. Астахов, В. М., Бацылева, О. В. & Пузь, И. В. (2010). *Методы психодиагностики индивидуально-психологических особенностей женщин в акушерско-гинекологической клинике*. Донецк: НордПресс.
3. Астахов, В. М., Бацылева, О. В. & Пузь, И. В. (2014). Психологическое сопровождение беременных в современных условиях. *Здоровье женщины*, 4 (90), 58- 61.
4. Брехман, Г. И. (2012). Социальное окружение пренатального ребенка: конструктивные и деструктивные аспекты. *Жіночий лікар*, 3 (41), 28-33.
5. Вдовиченко, Ю. П., Жук, С. И. & Щуревская, О. Д. (2014). *Поддержка беременности и родов в условиях социальных стрессов*. Киев: ЧП "Принт Лайн".
6. Володин, Н. Н. (2009). *Перинатальная психология и психиатрия*. Москва: Издательский центр "Академия".
7. Граф, А. В., Дунаева, Т. Ю., Маклакова, А. С., Маслова, М. В. & Соколова, Н. А. (2012). Трансгенерационные эффекты антенатального стресса разной этиологии. *Физиология человека и животных*, 5, 529-530.
8. Добряков, И. В., Прохоров, В. Н. & Прохорова, О. В. (2016). Психологическая диагностика в перинатальной психологии. В *Диагностика в медицинской (клинической) психологии: современное состояние и перспективы*. Коллективная монография, 118-132. Москва: Московский государственный психолого-педагогический университет. ISBN: 978-5-94051-150-4.
9. Жупиева, Е. И. (2012). Укрепление и сохранение здоровья ребенка с точки зрения перинатальной психологии. В *Социальные науки и общественное здоровье: теоретические подходы, эмпирические исследования, практические решения*, Материалы II международной научно-практической конференции. Пенза-Москва-Витебск: Социосфера, 57-59.
10. Кутько, И. И., Панченко, О. А. & Линева, А. Н. (2016). Посттравматическое стрессовое расстройство у перенесших военный конфликт. Клиническая динамика, диагностика, лечение и реабилитация. *Український медичний часопис*, 1(111), I/II, 24-27.
11. Мальгина, Г. Б., Ветчанина, Е. Г. & Пронина, Т. А. (2001). Перинатальные проблемы, связанные с психоэмоциональным стрессом при беременности, и их коррекция. В *Перинатальная психология и медицина*, Материалы Всероссийской конференции с международным участием. Иваново, 35-38.
12. Міністерство соціальної політики. (2018). Взято з: <http://www.msp.gov.ua/news/14908.html>.
13. Методичні рекомендації щодо надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417.
14. Рабовалюк, Л. Н. (2012). Методика исследования мотивов сохранения беременности (МИМСБ). *Молодой ученый*, 6, 350-356.

15. Brekhman, G. I. & Fedor-Freybergh, P. (Eds.). (2005, 2017). *Phenomenon of violence (From domestic to global)*. View from a position of prenatal and perinatal psychology and medicine. First publication: Haifa, News Agalil, 2005. Reprinted - Israel 2017. ISBN 9-78965-908-14-17.
16. Malaspina, D., Corcoran, C., Kleinhans, K. R., Perrin, M. C., Fennig, S., Nahon D., ... Harlap, S. (2008). Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: A cohort prospective study. *BMC Psychiatry*, 8(71), 1473-1491. doi: 10.1186/1471-244X-8-71.

### References

1. Ancheva, I. A. (2017). Psykhoprofilaktyka stresu pid chas vahitnosti ta polohiv. [Psychoprophylaxis of stress during pregnancy and childbirth]. *Zdorove zhenshyny - Women's health*, 5 (121), 32-34.
2. Astahov, V. M., Bacyleva, O. V. & Puz, I. V. (2010). *Metody psihodiagnostiki individualno-psihologicheskikh osobennostej zhenshin v akushersko-ginekologicheskoy klinike [Methods of psychodiagnostics of individual psychological peculiarities of women in the obstetric-gynecological clinic]*. Doneck: NordPress - Donetsk: Nordpress.
3. Astahov, V. M., Bacileva, O. V. & Puz, I. V. (2014). Astahov, V. M., Bacileva, O. V. & Puz, I. V. (2014). Psihologicheskoe soprovozhdenie beremennyh v sovremennyh usloviyah. [Psychological support of pregnant women in modern conditions]. *Zdorove zhenshyny - Women's health*, 4 (90), 58-61.
4. Brehman, G. I. (2012). Socialnoe okruzhenie prenatalnogo rebenka: konstruktivnye i destruktivnye aspekty. [The social environment of the prenatal child: constructive and destructive aspects]. *Zhinochyi likar - Female doctor*, 3 (41), 28-33.
5. Vdovichenko, Yu. P., Zhuk, S. I. & Shurevskaya, O. D. (2014). *Podderzhka beremennosti i rodov v usloviyah socialnyh stressov. [Support of pregnancy and childbirth in conditions of social stress]*. Kiev: ChP "Print Lajn" - Kiev: PE "Print Line".
6. Volodin, N. N. (2009). *Perinatalnaya psihologiya i psihiatriya. [Perinatal psychology and psychiatry]*. Moskva: Izdatelskij centr "Akademiya" - Moscow: Publishing Center "Academy".
7. Graf, A. V., Dunaeva, T. Yu., Maklakova, A. S., Maslova, M. V. & Sokolova, N. A. (2012). Transgeneracionnye efekty antenatalnogo stressa raznoj etiologii. [Transgenerational effects of antenatal stress of different etiology]. *Fiziologiya cheloveka i zhivotnyh - Physiology of humans and animals*, 5, 529-530.
8. Dobryakov, I. V., Prohorov, V. N. & Prohorova, O. V. (2016). Psihologicheskaya diagnostika v perinatalnoj psihologii. V *Diagnostika v medicinskoj (klinicheskoy) psihologii: sovremennoe sostoyanie i perspektivy*. Kollektivnaya monografiya. [Psychological diagnosis in perinatal psychology. V *Diagnostics in medical (clinical) psychology: the current state and prospects*. Collective monograph]. Moskva: Moskovskij gosudarstvennyj psihologo-pedagogicheskij universitet - Moscow: Moscow State Psychological and Pedagogical University. ISBN: 978-5-

- 94051-150-4.
9. Zhupieva, E. I. (2012). Ukreplenie i sohranenie zdorovya rebenka s toчки zreniya perinatalnoj psihologii. V *Socialnye nauki i obshestvennoe zdorove: teoreticheskie podhody, empiricheskie issledovaniya, prakticheskie resheniya*, Materialy II mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii [Strengthening and maintaining the health of the child in terms of perinatal psychology. B *Social sciences and public health: theoretical approaches, empirical research, practical solutions*, Proceedings of the II International Scientific and Practical Conference]. Penza-Moskva-Vitebsk: Sociosfera - Penza-Moscow-Vitebsk: Sociosphere, 57-59.
  10. Kutko, I. I., Panchenko, O. A. & Linev, A. N. (2016). Posttraumaticheskoe stressovoe rasstrojstvo u perenessih voennyj konflikt. Klinicheskaya dinamika, diagnostika, lechenie i reabilitaciya [Post-traumatic stress disorder in a military conflict. Clinical dynamics, diagnosis, treatment and rehabilitation]. *Ukrainskiy medychnyi chasopys - Ukrainian medical journal*, 1(111), I/II, 24-27.
  11. Malgina, G. B., Vetchanina, E. G. & Pronina, T. A. (2001). Perinatalnye problemy, svyazannye s psihoemocionalnym stressom pri beremennosti, i ih korrekciya. V *Perinatalnaya psihologiya i medicina*, Materialy Vserossijskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. [Perinatal problems associated with psychoemotional stress during pregnancy, and their correction. In *Perinatal Psychology and Medicine*, Materials of the All-Russian Conference with International Participation]. Ivanovo - Ivanovo, 35-38.
  12. Ministerstvo sotsialnoi polityky. (2018). [Ministry of Social Policy]. Vziato z: <http://www.msp.gov.ua/news/14908.html>.
  13. Metodichni rekomendatsii shchodo nadannia ambulatornoi akushersko-hinekologichnoi dopomohy. [Methodological recommendations for the provision of ambulatory obstetric and gynecological care]. Nakaz MOZ Ukrainy vid - Order of the Ministry of Health of Ukraine from 15.07.2011 p. № 417.
  14. Rabovalyuk, L. N. (2012). Metodika issledovaniya motivov sohraneniya beremennosti (MIMSB). [Methods of studying the motives of preservation of pregnancy (IISB)]. *Molodoj uchenyj - Young scientist*, 6, 350-356.
  15. Brekhman, G. I. & Fedor-Freybergh, P. (Eds.). (2005, 2017). *Phenomenon of violence (From domestic to global)*. View from a position of prenatal and perinatal psychology and medicine. First publication: Haifa, News Agalil, 2005. Reprinted - Israel 2017. ISBN 9-78965-908-14-17.
  16. Malaspina, D., Corcoran, C., Kleinhaus, K. R., Perrin, M. C., Fennig, S., Nahon D., ... Harlap, S. (2008). Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: A cohort prospective study. *BMC Psychiatry*, 8(71), 1473-1491. doi: 10.1186/1471-244X-8-71.

**Жабченко І.А., Корнієць Н.Г., Тертична-Телюк С.В., Коваленко Т.М.**

**ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН-ПЕРЕМЕЩЕННЫХ ЛИЦ**

**Аннотация.** Одним из важнейших условий благоприятного течения беременности, развития плода и физиологических родов является гармоничное и устойчивое психоэмоциональное состояние женщины во время беременности. С целью изучения особенностей психоэмоционального состояния беременных-перемещенных лиц, проведено динамическое проспективное обследование 96 таких беременных в сроке гестации после 22 недель и 34 местных беременных (контрольная группа). По данным теста Спилбергера, средний балл реактивной тревоги в основной группе был выше в 1,6 раза, а личностной тревоги - в 1,4 раза. Согласно результатам теста И.В. Добрякова, для 36 (37,5%) беременных - перемещенных лиц присущ оптимальный тип ПКГД, 24 (25,0%) - гипогестогнозический, 9 (9,4%) - эйфорический, 18 (18,7%) - тревожный, 9 (9,4%) - депрессивный. Каждая вторая беременная контрольной группы имела оптимальный тип ПКГД - 20 (58,8%;  $p < 0,05$ ), 12 (35,3%) - гипогестогнозический, 2 (5,9%) - эйфорический. Результаты теста Л.Н. Рабовалюк, подтвердили, что практически все беременные контрольной группы показали низкий уровень тревожности, а каждая пятая беременная основной группы (21-21,9%) набрала высокие баллы, что свидетельствует о наличии у них тревоги, депрессии. Изучение показателей тревожности, депрессии и нарушений отношения к беременности среди беременных-перемещенных лиц позволит индивидуализировать подходы к антенатальному наблюдению, улучшить показатели качества здоровья матери и новорожденного ребенка.

**Ключевые слова:** беременность, роды, стресс, психодиагностика, беременные-перемещенные лица.

**Zhabchenko I.A., Kornietz N.G., Tertychnaya-Telyuk S.V., Kovalenko T.N.**

**PECULIARITIES OF PSYCHOEMOTIONAL CONDITION OF PREGNANT WOMEN-DISPLACED PERSONS**

**Annotation.** One of the most important options of a favorable course of pregnancy, fetal development and physiological delivery is a balanced and preserving psycho-emotional condition of a woman during pregnancy. In order to study peculiarities of psycho-emotional condition of pregnant women-displaced people, dynamic prospective examination of 96 pregnant women in term of gestation more than 22 weeks (the main group) and 34 pregnant women from the local area (the control group) was conducted. According to STAI data, the mean score of the state anxiety in the main group was 1,6 times higher, personal anxiety - 1,4 times. According to results of the testing by I.V. Dobryakov, the optimal PCGD type was characterized for 36 (37,5%) pregnant women-displaced people, 24 (25,0%) - hypogestognostic, 9 (9,4%) - an euphoric, 18 (18,7%) - an anxious, 9 (9,4%) - a depressive. However, every second pregnant woman from the control group had optimal PCGD type - 20 (58,8%;  $p < 0,05$ ), 12 (35,3%) - a hypogestognostic, 2 (5,9%) - an euphoric. The results of the testing by L. M. Rabovaluk confirmed, that almost all pregnant women of the control group had shown a low anxiety rate, at the same time, choosing the statements of the test, every fifth pregnant women of the main group (21-21,9%) obtained high diagnostic points, which give evidence of high anxious, depression presence. The study of indicators of anxiety, depression and violations of the attitude to pregnancy among pregnant women-displaced person will allow to individualize the approaches to antenatal observation, improve the quality indicators of a mother's and newborn's health.

**Key words:** pregnancy, labors, stress, psychodiagnostics, pregnant women-displaced persons.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-20

УДК: 618.173:616.62-008.222

## КОРЕКЦІЯ СЕКСУАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ЖІНОК

### ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВІКУ ЗІ СТРЕСОВИМ НЕТРИМАННЯМ СЕЧІ

Григоренко А.П., Горбатюк О.Г., Шатковська А.С., Бінковська А.М., Онишко В.Ю.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: shymanskaolga09@gmail.com

Статтю отримано 11 січня 2018 р.; прийнято до друку 6 лютого 2018 р.

**Резюме.** У статті наведено дані дослідження статевої функції у жінок перименопаузального віку зі стресовим нетриманням сечі після хірургічного лікування за допомогою операції TOT з наступним призначенням протягом місяця вагінально естрогенних препаратів. Мета - оцінити ефективність впливу хірургічного лікування за допомогою операції TOT з наступним призначенням протягом місяця вагінально естрогенних препаратів на відновлення статевої функції у жінок перименопаузального віку зі стресовим нетриманням сечі. За допомогою опитувальника якості життя (I-QOL) досліджено особливості відновлення статевої функції у 16 жінок перименопаузального віку (45-50 років) зі стресовим нетриманням сечі після хірургічного лікування за допомогою трансобтурального слінгу з використанням синтетичної петлі із нетканого поліпролену (операція TOT) з послідовним призначенням протягом місяця вагінально естрогенних препаратів. Через 1 місяць після проведеного лікування виявлено покращення щоденної діяльності жінки в 3 рази, самооцінки в 2,6 рази, статевої функції у 2 рази, загальної якості життя у 3,3 рази, зниження емоційної напруги в 2,8 рази, зменшення додаткових зусиль в 3,3 рази. У післяопераційному періоді відмічено зниження сексуального дискомфорту у 75% жінок, на 31,25% зменшилась кількість жінок з відсутністю лібідю та на 25% збільшилась категорія жінок, які відмічали оргазм під час коїтусу. Таким чином, виявлено, що хірургічне лікування за допомогою операції TOT з наступним призначенням протягом місяця вагінально естрогенних препаратів покращує статеву функцію у жінок перименопаузального віку зі стресовим нетриманням сечі.

**Ключові слова:** сексуальна дисфункція, стресове нетримання сечі.

#### Вступ

Нетримання сечі зустрічається у 4,8-58,4% жінок різних вікових груп [2, 5, 7], із них частка стресової інконтиненції (нетримання сечі при нарузі) складає 50,0% [6, 8]. У 85-90% жінок зі стресовим нетриманням сечі спостерігається порушення статевої функції [7, 8].

Відомо, що патофізіологічною причиною стресового нетримання сечі є неспроможність внутрішнього сфінктера, що визначається як нетримання сечі III типу [2, 5]. На біохімічному рівні причиною нетримання сечі є порушення обмінних процесів в колагенових структурах зв'язкового апарату малого тазу, що може бути пов'язано з естрогенним дефіцитом у жінок пізнього репродуктивного, пери- та постменопаузального віку. На фоні естрогенового дефіциту спостерігається атрофія м'язів тазового дна, що призводить до пролапсу геніталій та порушення функцій сечостатевої системи [1, 3, 4].

Доведено, що статеві функції покращуються після анальної сфінктеропластики [5, 6] та оперативного лікування нестресового нетримання сечі та тазового пролапсу [4, 6].

Оскільки стресове нетримання сечі може спостерігатись у хворих з різними варіантами дисфункції сечового міхура та уретри, то оперативне лікування не завжди приведе до повного зникнення симптомів [2, 3, 5]. В той же час патогенетично обґрунтоване та індивідуально підібране медикаментозне лікування дозволяє у багатьох випадках уникнути хірургічного втручання.

Основою медикаментозного лікування дисфункції є ідентифікація, локалізація та дослідження щільності різних типів рецепторів нижніх сечових шляхів.

Встановлено [1, 4], що з віком тканини сечостатевої системи стають більш чутливими до естрогенів, ніж тканини інших органів. Ефект естрогенів проявляється збільшенням внутрішньоуретрального тиску та зменшенням симптомів нетримання сечі при нарузі. Вони нормалізують скоротливу активність детрузора шляхом покращення трофіки та відновлення функції адренорецепторів, ацетилхолінових та мускаринових рецепторів [1, 3]. Володіючи властивостями інгібіторів кальцієвих каналів, естрогени обумовлюють пониження симптомів гіперчутливості сечового міхура, покращуючи кровообіг, трофіку та скоротливу активність м'язів тазового дна.

Оперативне лікування стресового нетримання сечі налічує більше 300 хірургічних способів корекції даної патології. Розрізняють 4 типи таких операцій [5]:

1. операції, які відновлюють нормальну міхурово-уретральну анатомію через піхвовий доступ;

2. варіанти позалобкової уретеропексії. Одним із розповсюджених варіантів позалобкової уретеропексії є операція, яка запропонована в 1949 році Marshal-Marchetti-Krantz;

3. операції, які корегують міхурово-уретральну анатомію та фіксують м'язово-зв'язковий апарат комбінованим доступом. А. Перейра (Перейра) запропонував операцію через піхвовий позалобковий уретеро-везікова-

гінопексії;

4. різні модифікації петльових та слінгових операцій. Субуретральні слінги (при гіпермобільності уретри) стрічки TVT, TOT (Tension Free Vaginal Tape).

Таким чином, аналіз основних джерел літератури, присвячений сучасним поглядам на діагностику та лікування хворих зі стресовим нетриманням сечі, дозволяє зробити висновки, що відсутня чітка тактика та алгоритм лікування даної патології.

Нас цікавила частота відновлення статевої функції у жінок зі стресовим нетриманням сечі після хірургічного лікування за допомогою трансобтурального слінгу з використанням синтетичної петлі із нетканного поліпролену (операція TOT) та послідуєчим призначення протягом місяця вагінально естрогенних препаратів.

**Мета** - оцінити ефективність впливу хірургічного лікування за допомогою операції TOT з послідуєчим призначенням протягом місяця вагінально естрогенних препаратів на відновлення статевої функції у жінок перименопаузального віку зі стресовим нетриманням сечі.

## Матеріали та методи

Прооперовано 16 жінок перименопаузального віку зі стресовим нетриманням сечі та опущенням стінок піхви 0 і I ст. Суть операції полягає в проведенні синтетичної петлі із нетканного поліпролену субуретралью на рівні середини уретри через затульні отвори.

Основні етапи операції:

1. Виконувався вертикальний розріз по передній стінці піхви починаючи з точки на 1 см нижче меатуса. Далі, з допомогою ножиць, звільнюють парауретральні простори в напрямку до затульних отворів в такому об'ємі, щоб вільно проходив вказівний палець. Зовні точка входу голки виконується в промежено-стегновій складці, дещо вище горизонтальної лінії, яка проходить через клітор. Голку заводять через розріз шкіри спочатку перпендикулярно до шкіри. Як тільки мембрана затульного отвору буде перфорована, то голку слід направляти вниз та всередину з нахилом, щоб досягти пальця, розташованого в парауретральному просторі. За ходом пальця виводиться голка. Синтетична петля кріпиться до голки та виводиться через розріз в промежено-стегновій складці. Аналогічна процедура виконується з другого боку.

Особливостями нашої методики є використання синтетичного нетканного поліпролена, який використовується в абдомінальній хірургії для пластики кил. Ми використовували також синтетичні петлі фірм та голки власного виробництва з медичної нікельованої сталі (О.О. Підмурняк).

2. Сечовий міхур наповнюється 250 мл розчину, хвора виконує кашльовий тест та проводяться надлобкові поштовхи, у той же час підтягують петлю. Передню стінку піхви зашивають безперервним вікріловим швом. Надлишки синтетичної петлі зрізають, розрізи на шкірі зашивають вікрілом.

Усім жінкам у післяопераційному періоді вагінально були призначені естрогенні препарати (овестин) по 1 свічці на ніч 1 раз на три дні № 10.

Для оцінки якості життя використали опитувальник якості життя (I-QOL) "Incontinence Quality of Life Questionnaire" [6] до та через 1 місяць після оперативного втручання (табл. 1).

Порівняння кількісних даних двох зв'язаних груп (до та після операції), здійснили за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона для парних вибірок (Wilcoxon signed rank test). Якщо різниця була виявлена, виконували попарні порівняння груп за допомогою критерію Манна-Уїтні. Відмінності визнавалися достовірними при рівнях значимості  $p < 0,05$ .

## Результати. Обговорення

Усі 16 прооперованих жінок зі стресовим нетриманням сечі перебували у перименопаузальному віці (45-50 років), середній вік становив  $47,1 \pm 2,8$  роки. Жінки, що народжували, становили 81,25% (13 осіб), а ті, що не народжували - 18,75% (3 особи).

Тривалість оперативного втручання була в межах  $22,0 \pm 4,2$  хв., крововтрата - 15-20 мл. Катетер Фолея вводився в сечовий міхур на 1 добу. У післяопераційному періоді у 9 (56,25%) хворих, де спостерігалось почашення сечопуску без ознак імперативного нетримання сечі, було призначено М-холінолітик детрузітол (тольтеродин). Середній ліжкодень становив  $3,5 \pm 1,5$  доби. Післяопераційних ускладнень не було.

Самооцінка якості життя жінок, визначена за допомогою опитувальника IQOL до та через 1 місяць після оперативного втручання представлена у таблиці 1.

У післяопераційному періоді за жінками спостерігали від 1 до 14 місяців. За об'єктивними дослідженнями (огляд на кріслі, проба Вальсальви) даних за рецидиву нетримання сечі не виявлено. Повне задоволення від лікування відмітили 15 (93,75%) пацієнток, задовільний стан після операції у 1 (6,25%) жінки.

Отже, після оперативного втручання щоденна діяльність жінки покращилась (табл. 1) в 3 рази (з  $4,6 \pm 1,2$  бали до  $1,5 \pm 0,8$  балів) ( $p < 0,05$ ), додаткові зусилля зменшились в 3,3 рази (з  $5,0 \pm 1,2$  бали до  $1,5 \pm 0,3$  бали).

**Таблиця 1.** Самооцінка якості життя у жінок з стресовим нетриманням сечі (I-QOL) ( $M \pm m$ ).

Тести самооцінки якості життя в балах	До операції	Після операції	p
	n=16	n=16	
Щоденна діяльність	$4,6 \pm 1,2$	$1,5 \pm 0,8$	$< 0,05$
Додаткові зусилля	$5,0 \pm 1,2$	$1,5 \pm 0,3$	$< 0,05$
Самооцінка	$4,2 \pm 0,68$	$1,6 \pm 0,4$	$< 0,05$
Емоційна напруга	$4,7 \pm 1,3$	$1,7 \pm 0,4$	$< 0,05$
Сексуальна функція	$5,0 \pm 1,5$	$2,3 \pm 0,8$	$< 0,05$
Загальна якість життя	$5,0 \pm 1,3$	$1,5 \pm 0,7$	$< 0,05$
Всього балів	$28,1 \pm 1,3$	$12,1 \pm 1,4$	$< 0,05$

**Таблиця 2.** Якість сексуальної функції у жінок зі стресовим нетриманням сечі, n (%)

№ п/п	Самооцінка сексуальної функції	До операції, n=16	Після операції, n=16
1	Відсутність лібідо	11 (68,75 %)	6 (37,5 %)
2	Наявність оргазму	5 (31,25 %)	9 (56,25 %)
3	Сексуальний дискомфорт (сухість вагіни, біль під час коїтусу)	15 (93,75 %)	3 (18,75 %)

бали) ( $p < 0,05$ ), самооцінка виросла в 2,6 рази ( $4,2 \pm 0,68$  бали до  $1,6 \pm 0,4$  бали) ( $p < 0,05$ ), емоційна напруга знизилася в 2,8 рази ( $4,7 \pm 1,3$  бали до  $1,7 \pm 0,4$  бали) ( $p < 0,05$ ), загальна якість життя покращилась в 3,3 рази (з  $5,0 \pm 1,3$  бали до  $1,5 \pm 0,7$  балів) ( $p < 0,05$ ), сексуальна функція достовірно покращилась ( $5,0 \pm 1,5$  балів та  $2,3 \pm 0,8$  балів) ( $p < 0,05$ ).

Оцінюючи статеву функцію у жінок зі стресовим нетриманням сечі (табл. 2) в післяопераційному періоді відмічено суттєве покращання всіх її ознак, зокрема: відмічали зниження сексуального дискомфорту під час статевого акту у 75% жінок, на 31,25% зменшилась кількість жінок з відсутністю лібідо та на 25% збільшилась категорія жінок, які відмічали оргазм під час коїтусу.

У сучасній науковій літературі не представлена комплексна оцінка порушень сексуальної функції у жінок зі стресовим нетриманням сечі. Відсутня єдина думка щодо причини розвитку цього стану та розвиток рецидивів після хірургічного лікування.

### Список посилань

- Горбатюк, О. Г., Шатковська, А. С., Григоренко, А. П., Бінковська, А. М., Онишко, В. Ю. & Рудик, І. М. (2016). *Клімактеричний синдром: навчально-методичний посібник для лікарів*. Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова.
- Горовий, В. І., Капшук, О. М., Яцина, О. І., Трифонюк, Л. Ю., Балацький, Р. К. & Горовий, О. В. (2017). Класифікація стресового нетримання сечі у жінок. *Медичні аспекти здоров'я жінки*, 6 (111). 60-63.
- Григоренко, А. П., Горбатюк-Шиманська, О. Г., Кучерук, В. М. & Польовий, О. А. (2014). Гормональні зміни у жінок пізнього репродуктивного віку, перименопаузи та постменопаузи на тлі урогенітальних порушень. *Буковинський медичний вісник*, 18 (3). 53-56.
- Григоренко, А. П., Шиманська-Горбатюк, О. Г., Шатковська, Н. С. & Гарбузюк, В. В. (2013). *Гормональний гомеостаз у жінок з випадінням тазових органів*. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: "Поліграф плюс", 93-96.
- Яцина, О. І. (2016). Комплексне лікування при нетриманні сечі у жінок (власний досвід). *Український медичний часопис*, 114 (4), 1-3.
- Bushnell, D. M., Martin, M. L., Summers, K. H., Љvihra, J., Lionis, C. & Patrick, D. L. (2005). Quality of life of women with urinary incontinence: cross-cultural performance of 15 language versions of the I-QOL. *Quality of Life Research*, 14 (8), 1901-1913. DOI: 10.1007/s11136-005-5266-5.
- Gormley, E. A., Lightner, D. J., Burgio, K. L., Chai, T. C., Clemens, J. Q., Culkun, D. J. ... Vasavada, S. P. (2015). Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *Journal of*

Наведені результати свідчать, що хірургічне лікування стресового нетримання сечі у поєднанні з вагінальним призначенням препаратів естрадіолу, призводить до нормалізації статевої функції у жінок перименопаузального віку.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Після хірургічного лікування жінок перименопаузального віку з порушенням сексуальної функції на фоні стресового нетримання сечі за допомогою трансобтурального слінгу з використанням синтетичної петлі із нетканного поліпролену (операція TOT) та призначення вагінально естрогенів через 1 місяць спостерігали покращення щоденної діяльності жінки в 3 рази, самооцінки - в 2,6 рази, статевої функції - у 2 рази, загальної якості життя - у 3,3 рази, при цьому емоційна напруга знизилася в 2,8 рази, додаткові зусилля зменшились у 3,3 рази.

2. У післяопераційному періоді відмічали зниження сексуального дискомфорту у 75% жінок, на 31,25% зменшилась кількість жінок з відсутністю лібідо та на 25% збільшилась категорія жінок, які відмічали оргазм під час коїтусу.

Вважаємо, що розробка нових комплексних методів корекції стресового нетримання сечі та відновлення сексуальної функції у жінок не тільки репродуктивного, а й пери- та постменопаузального віку є актуальною і вимагає подальших досліджень.

*Urology*, 193 (5), 1572-1580. DOI: 10.1016/j.juro.2015.01.087.

- Sand, P. K., Goldberg, R. P., Dmochowski, R. R., McIlwain, M. & Dahl, N. V. (2006). The impact of the overactive bladder syndrome on sexual function: a preliminary report from the Multicenter Assessment of Transdermal Therapy in Overactive Bladder with Oxybutynin trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 195 (6), 1730-1735. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.08.013.

### References

- Horbatyuk, O. G., Shatkovska, N. S., Grigorenko, A. P., Binkovska, A. M., Onyshko, V. Y. & Rudyk, I. M. (2016). *Klimakterychnyi syndrom: navchalno-metodychnyi posibnyk dlia likariv [Climacteric syndrome: educational and methodical guideline for physicians]*. Vinnytsia: VNMU imeni M.I. Pyrohova - Vinnytsya: National Pirogov Memorial Medical University.
- Horovyi, V. I., Kapshuk, O. M., Yatsyna, O. I., Tryfoniuk, L. I., Balatskyi, R. K. & Horovyi, O. V. (2017). Klasyfikatsiia stresovoho netrymannia sechi u zhinok. [Classification of stress urinary incontinence in women]. *Medychni aspekty zdorovia zhinky - Medical aspects of woman's health*, 6 (111), 60-63.
- Hryhorenko, A. P., Horbatiuk-Shymanska, O. H., Kucheruk, V. M. & Poloviy, O. A. (2014). Hormonalni zminy u zhinok piznoho reproduktyvnoho viku, perymenopauzy ta postmenopauzy na tli urohenitalnykh porushen. [Hormonal changes in women of late reproductive, perimenopausal and postmenopausal age with urogenital disorders]. *Bukovynskyi*

- medychnyi visnyk - Bucovinian Medical Herald*, 18 (3), 53-56.
4. Hryhorenko, A.P., Shymanska-Horbatiuk, O.H., Shatkovska, N.S. & Harbuziuk, V.V. (2013). *Hormonalnyi homeostaz u zhinok z vypadinniam tazovykh orhaniv. [Hormonal homeostasis in women with prolapse of the pelvic organs]*. Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy. Kyiv: "Polihraf plus" - Kyiv, "Poligraf plus", 93-96.
  5. Iatsyna, O. I. (2016). Kompleksne likuvannya pry netrymanni sechi u zhinok (vlasnyi dosvid). [Comprehensive treatment of urinary incontinence in women (own experience)]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys - Ukrainian medical journal*, 114 (4), 1-3.
  6. Bushnell, D. M., Martin, M. L., Summers, K. H., Љvihra, J., Lionis, C. & Patrick, D. L. (2005). Quality of life of women with urinary incontinence: cross-cultural performance of 15 language versions of the I-QOL. *Quality of Life Research*, 14 (8), 1901-1913. DOI: 10.1007/s11136-005-5266-5.
  7. Gormley, E. A., Lightner, D. J., Burgio, K. L., Chai, T. C., Clemens, J. Q., Culkin, D. J. ... Vasavada, S. P. (2015). Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *Journal of Urology*, 193 (5), 1572-1580. DOI: 10.1016/j.juro.2015.01.087.
  8. Sand, P. K., Goldberg, R. P., Dmochowski, R. R., Mcllwain, M. & Dahl, N. V. (2006). The impact of the overactive bladder syndrome on sexual function: a preliminary report from the Multicenter Assessment of Transdermal Therapy in Overactive Bladder with Oxybutynin trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 195 (6), 1730-1735. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.08.013.

**Григоренко А.П., Горбатюк О.Г., Шатковская А.С., Бинковская А.М., Онишко В.Е.  
КОРРЕКЦИЯ СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН ПЕРИМENOПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА СО  
СТРЕССОВЫМ НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ**

**Аннотация.** В статье приведены данные изучения половой функции у женщин перименопаузального возраста со стрессовым недержанием мочи после хирургического лечения с помощью операции TOT с последующим назначением в течение месяца вагинально эстрогенных препаратов. Цель - оценить эффективность влияния хирургического лечения с помощью операции TOT с последующим назначением в течение месяца вагинально эстрогенных препаратов на восстановление половой функции у женщин перименопаузального возраста со стрессовым недержанием мочи. С помощью опросника качества жизни I-QOL исследовано особенности восстановления половой функции у 16 женщин перименопаузального возраста (45-50 лет) со стрессовым недержанием мочи после хирургического лечения с помощью трансобтурального слинга с использованием синтетической петли из нетканного полипролена (операция TOT) с последующим назначением в течение месяца вагинально эстрогенных препаратов. Через 1 месяц после проведенного лечения выявлено улучшение ежедневной деятельности женщины в 3 раза, самооценки в 2,6 раза, половой функции в 2 раза, общего качества жизни в 3,3 раза, снижение эмоционального напряжения в 2,8 раза, уменьшение дополнительных усилий в 3,3 раза. В послеоперационном периоде отмечено снижение сексуального дискомфорта у 75% женщин, на 31,25% уменьшилось количество женщин с отсутствием либидо и на 25% увеличилась категория женщин, которые отмечали оргазм во время коитуса. Таким образом, выявлено, что хирургическое лечение с помощью операции TOT с последующим назначением в течение месяца вагинально эстрогенных препаратов улучшает половую функцию у женщин перименопаузального возраста со стрессовым недержанием мочи.

**Ключевые слова:** сексуальная дисфункция, стрессовое недержание мочи.

**Hryhorenko A.P., Horbatiuk O.H., Shatkovska A.S., Binkovska A.M., Onyshko V.Y.  
CORRECTION OF SEXUAL DYSFUNCTION IN WOMEN OF PERIMENOPAUSAL AGE WITH STRESS URINARY  
INCONTINENCE**

**Annotation.** The article presents the data on a study of sexual function in perimenopausal age women with stress urinary incontinence after transobturator tape (TOT) sling procedure with the subsequent prescription of vaginal estrogens during the month. Purpose - to assess the effectiveness of influence transobturator tape (TOT) sling procedure with the subsequent prescription of vaginal estrogens during the month on sexual function in perimenopausal age women with stress urinary incontinence. We evaluate the recovery of sexual function in 16 perimenopausal age (45-50 years) women with stress urinary incontinence after transobturator tape (TOT) sling procedure with the subsequent prescription of vaginal estrogens during the month using the Incontinence Quality of Life (I-QOL) questionnaire. In 1 month after the treatment we found an improvement in the daily activity of women in 3 times, self-esteem in 2.6 times, sexual function in 2 times, the overall quality of life in 3.3 times, a decrease of emotional stress in 2.8 times, the reduction of additional effort in 3.3 times. A decrease in sexual discomfort was found in the postoperative period in 75% of women, number women with lack of libido decreased by 31.25%, and a number of women who had orgasms during coitus increased by 25%. Thus, transobturator tape (TOT) sling procedure with the subsequent prescription of vaginal estrogens during the month normalized sexual dysfunction in perimenopausal age women with stress urinary incontinence.

**Keywords:** sexual dysfunction, stress urinary incontinence.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-21

УДК: 618.532.6-071.1-079.7

## РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ РЕПРОДУКТИВНОГО АНАМНЕЗУ ЖІНОК ІЗ ПОЛОГАМИ В ТАЗОВОМУ ПЕРЕДЛЕЖАННІ ПЛОДА

Каланжова О.М., Галич С.Р.

Одеський національний медичний університет (Валіховський провулок, 2, м. Одеса, Україна, 65082)

Відповідальний за листування:  
e-mail: omkalanzhova@gmail.com

Статтю отримано 5 грудня 2017 р.; прийнято до друку 12 січня 2018 р.

**Анотація.** На сучасному етапі вивчення особливостей репродуктивного анамнезу пацієнток, які планують вагітність, вважається перспективним напрямком у ефективному забезпеченні своєчасної й високоуспішної реалізації їх репродуктивних намірів. Мета - провести аналітичну ретроспективну оцінку даних репродуктивного анамнезу пацієнток із пологами в тазовому передлежанні плода. На базі Одеського обласного перинатального центру проведено ретроспективний аналіз медичної документації 300 першо- та повторнонароджуючих жінок із вагітністю одним плодом у тазовому передлежанні: I - основна група (ОГ) (n=150), жінки, які народили в тазовому передлежанні; II - контрольна група (КГ) (n=150), жінки, які народили в головному передлежанні. Статистична обробка результатів дослідження проведена за допомогою пакетів програми Statistica for Windows (версія 6.1) методами параметричної та непараметричної статистики. Встановлено менш сприятливий гінекологічний анамнез жінок ОГ та превалювання в ОГ повторнонароджуючих - 96 (64%), в КГ - 67 (44,6%) випадків (p<0,05). Вчасні пологи превалювали в ОГ - 137 (91,3%), в КГ - 118 (78,7%) (p<0,05). Оперативне розродження в ОГ - 102 (68%), в КГ - 44 (29,3%) (p<0,05). Дострокове оперативне розродження в КГ - у 5 (11,4%) досліджуваних, в ОГ - 13 (100%) (p<0,05). Таким чином встановлено превалювання випадків оперативного розродження в ОГ поряд із меншою кількістю передчасних пологів.

**Ключові слова:** репродуктивний анамнез, пологи, тазове передлежання.

### Вступ

На сучасному етапі однією з актуальних проблем світової акушерської практики є вагітність та пологи при тазовому передлежанні плода (ТПП). Впродовж багатьох років відносно невелика та стабільна частота випадків вагітностей з ТПП (3-5%) у популяції супроводжується численними плодовими та материнськими ускладненнями як під час вагітності, так й під час пологів та післяпологового періоду [1, 3]. Так, аналіз наукових даних свідчить, що неодноразові спроби перегляду акушерської тактики в зазначеному аспекті частіше призводять до виникнення нових питань, не встигнувши знайти відповіді на попередні. Таке "хибне коло" у клінічному підході до вагітності та пологів при ТПП вимагає концентрації практикуючих лікарів акушерів-гінекологів здебільшого на проблемі, що вже виникла, існує та потребує негайного вирішення згідно діючих стандартів та протоколів у світі [2]. В той же самий час, численні вітчизняні та закордонні наукові дослідження з цього приводу вважають перспективними, перш за все, напрямки попередження перинатальної та материнської захворюваності, обумовленої вагітністю із ТПП [4, 5]. Зазначене пояснює дослідницький інтерес до ретельного аналізу та вивчення саме репродуктивного анамнезу таких пацієнток.

Мета - провести аналітичну ретроспективну оцінку даних репродуктивного анамнезу пацієнток із пологами в тазовому передлежанні плода.

### Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз медичної документації (індивідуальні карти вагітних, обмінні карти, історії

пологів) 300 першо- та повторнонароджуючих жінок із вагітністю одним плодом у тазовому передлежанні (неповне та повне), чий полог відбувся на базі Одеського обласного перинатального центру протягом 2016-2017 рр. Пацієнтки були розподілені на 2 групи: I - основна група (ОГ) (n=150), жінки, які народили в тазовому передлежанні; II - контрольна група (КГ) (n=150), жінки, які народили в головному передлежанні. Статистична обробка результатів дослідження проведена за допомогою пакетів програми Statistica for Windows (версія 6.1) методами параметричної та непараметричної статистики.

### Результати. Обговорення

Аналіз медичної документації 300 жінок, які народжували в Одеському обласному перинатальному центрі показав, що середній вік жінок в ОГ становив 31,6±3,8 років, в той час як в КГ він був статистично нижчим - 28,8±4,7 років (p<0,05). Зареєстрований шлюб мали менше половини жінок ОГ - 71 (47,3%), а його поширеність в КГ була достовірно більшою - 118 (78,6%) (p<0,05). У соціальному статусі в ОГ превалювали домогосподарки - 83 (55,3%), тоді як серед жінок КГ відсутність зайнятості на постійній роботі була рідким явищем - 21 випадок (14%) (p<0,05).

Вивчення соматичного анамнезу показало, що частота наявності екстрагенітальної патології у пацієнток обох груп статистично не відрізнялась та становила: в ОГ - 63 (42%), в КГ - 58 (38,6%) (p>0,05).

Визначення особливостей менструальної функції вказує на притаманність пізнього, у віці 15-16 років,



менархе: ОГ - 68 (45,3%), КГ - 9 (6%); аномальних маткових кровотеч: ОГ - 27 (18%), КГ - 6 (4%) та дисменореї: ОГ - 97 (64,7%), КГ - 24 (16%) здебільшого для пацієнок із пологами в ТПП ( $p < 0,05$ ).

Випадки вроджених аномалій розвитку репродуктивної системи достовірно частіше реєструвалися серед кандидаток ОГ - 33 (22%) й були представлені: сідлоподібною маткою 24 (72,7%), повною перетинкою порожнини матки - 6 (18,2%) та дворогою маткою - 3 (9,1%). У КГ зазначений показник мав менше значення - 9 випадків (6%), з яких: у 1 (11,1%) був представлений повним подвоєнням матки та шийки матки, у 3 (33,3%) - сідлоподібною маткою, а в 6 (66,6%) - неповною перетинкою у порожнині матки, з яких у 4 пацієнок до настання вагітності вона була видалена хірургічним шляхом ( $p < 0,05$ ).

Міома матки реєструвалася як в ОГ - 26 (17,3%), так й в КГ - 31 (20,7%) ( $p > 0,05$ ). Однак слід звернути увагу на те, що у пацієнтку із пологами в ТПП зазначений діагноз характеризувався або множинною міомою матки - 5 (19,2%), або поодинокими, але великими інтрамуральними та субмукозними вузлами із центрипільним їх ростом - 8 (30,8%). Окрім зазначеного, субсерозні та інтрамуральні міоматозні вузли у жінок ОГ улюбленою своєю локалізацією в половині випадків обирали саме нижній сегмент матки - 13 (50%). При цьому, серед кандидаток КГ для міоми матки були здебільшого притаманні субсерозні або інтрамуральні невеликі поодинокі вузли, що не деформували порожнину матки та не перешкоджали правильному розташуванню та головному передлежанню плода в матці. Так, локалізація міоматозних вузлів у нижньому матковому сегменті реєструвалися лише у 2 (6,4%) пацієнок групи контролю ( $p < 0,05$ ).

Оперативне втручання на органах малого таза з приводу гінекологічної патології до теперішньої вагітності мало місце у 54 (36%) пацієнок ОГ та 19 (12,7%) жінок КГ ( $p < 0,05$ ). При цьому, в ОГ реєструвалися випадки: хірургічного лікування яєчників з приводу полікістозу або ендометріозу, хірургічного лікування шийки матки з приводу CIN II-III ступенів та реконструктивні втручання на матці й яєчниках з метою лікування безпліддя. Тоді як у КГ структура гінекологічно-оперативного лікування кандидаток в анамнезі дещо відрізнялася та полягала у: видаленні міоматозних вузлів матки, лікуванні позаматкової вагітності та реконструктивно-оперативному подоланні безпліддя. Хірургічне втручання на яєчниках в зазначеній групі мало місце лише в одному випадку - дермоїдна кіста у підлітковому віці пацієнтки.

Визначення особливостей репродуктивного анамнезу пацієнок обох груп дослідження показало їх відміну й за паритетом. Так, більшість жінок ОГ були повторно-народжуючими - 96 (64%). В КГ кількість пацієнок із повторними пологами була статистично нижчою та становила 67 (44,6%) випадків ( $p < 0,05$ ). При цьому, кількість першовагітних кандидаток в обох групах статистичної різниці не мала: ОГ - 43 (28,7%), КГ - 39 (26%), не зва-

жаючи на превалювання першонароджуючих в КГ ( $p > 0,05$ ). Проблема безпліддя торкалася переважно жінок ОГ - 32 (21,3%) випадки, більшість з яких мали первинний характер - 21 (65,6%). Щодо КГ, то зазначене порушення серед її кандидаток зустрічалося в два рази менше - 15 (10%) випадків, та здебільшого мова йшла про вторинне безпліддя - 9 (60%).

Акушерсько-гінекологічний анамнез досліджуваних пацієнок характеризувався достатньо високими показниками несприятливих наслідків попередніх вагітностей серед кандидаток ОГ. Так, серед переліку ускладнень мали місце наступні: самовільний викидень ОГ - 19 (12,7%), КГ - 3 (2%); завмерла вагітність ОГ - 26 (17,3%), КГ - 6 (4%); позаматкова вагітність ОГ - 0 (0%), КГ - 3 (2%) та звичне невиношування ОГ - 17 (11,3%), КГ - 4 (2,7%) ( $p < 0,05$ ). Окрім цього, майже половина жінок ОГ вказували на одну та більше перерваних вагітностей до 12 тиж. гестації за власним бажанням - 71 (47,3%), тоді як в КГ зазначена практика мала меншу поширеність та становила 33 (22%) випадки ( $p < 0,05$ ). Щодо несприятливих наслідків попередніх вагітностей для плода, то вони відмічалися у 7 (4,7%) жінок ОГ та 5 (3,3%) пацієнок КГ ( $p > 0,05$ ).

Самостійне настання вагітності, що завершилася пологами протягом 2016-2017рр, в ОГ реєструвалося у 123 (82%) кандидаток, тоді як в КГ зазначений показник виглядав краще - 144 (96%) випадки ( $p < 0,05$ ). Подолання безпліддя за допомогою репродуктивних технологій відбулося у 27 (18%) пацієнок ОГ, 19 (70,3%) з яких перенесли більше однієї спроби завагітніти. У інших кандидаток ОГ із безпліддям - 5 (3,3%) вагітність наставала самостійно внаслідок відновлення репродуктивної функції за допомогою гормональної корекції або малоінвазивних реконструктивно-оперативних втручань. При цьому слід зазначити, що до використання допоміжних репродуктивних технологій жінки КГ зверталися лише у 6 (4%) випадках, всі з яких мали успішні наслідки з першої спроби ( $p < 0,05$ ). Інші пацієнтки з безпліддям в зазначеній групі демонстрували самостійне настання вагітності, як наслідок виключно ефективної гормональної корекції - 9 (6%).

Вивчення структури пологів за період 2016-2017рр серед досліджуваних кандидаток показало, що в ОГ вагітність завершилася вчасними пологами у 137 (91,3%) пацієнок, тоді як в контролі зазначений показник був меншим та становив 118 (78,7%) випадків ( $p < 0,05$ ). Жінки ОГ достовірно частіше були розроджені оперативним шляхом - 102 (68%), тоді як в КГ випадки операції кесаревого розтину реєструвалися рідше - 44 (29,3%) випадки ( $p < 0,05$ ). Пацієнтки ОГ в усіх випадках передчасних пологів (29-34 тиж. гестації) були розроджені оперативно - 13 (100%). У випадках доношеної вагітності операція кесаревого розтину в зазначеній групі виконувалася з приводу: екстрагенітальної патології вагітної - 3 (2,9%); наполегливого бажання жінки та попередньої її відмови від спроби проведення зовніш-

нього повороту плода на голівку - 27 (26,5%); наявності рубця на матці після кесаревого розтину в анамнезі - 20 (19,6%); наявності рубця на матці після консервативної міомектомії - 3 (2,9%); передлежання або низького розташування плаценти - 5 (4,9%); різних варіантів міоми матки, що суттєво заважали консервативним пологам - 13 (12,7%); рубцевої деформації шийки матки після її діатермоелектрокоагуляції з приводу CIN II-III ступенів - 1 (0,9%); припустимої ваги плода > 3700 г - 6 (5,9%); передчасного розриву плодових оболонок при незрілій шийці матки - 6 (5,9%); слабкості пологової діяльності, що не піддавалася медичній корекції - 3 (2,9%) та інтранатального дистресу плода - 2 (1,9%). Втім, в КГ більшість випадків передчасних пологів 32 (21,3%) завершилися здебільшого консервативним розродженням через природні родові шляхи - 27 (84,4%) ( $p < 0,05$ ). Дострокове оперативне розродження 5 (11,4%) в зазначеній групі виконувалося у випадках: прееклампсії важкого ступеню - 1 (20%); передчасного відшарування нормально розташованої плаценти - 1 (20%); передлежання плаценти - 1 (20%) та антенатального дистресу плода - 2 (40%). Доношена вагітність в зазначеній групі завершувалася оперативним розродженням у випадках: екстрагенітальної патології - 3 (6,8%); вродженої аномалії репродуктивної системи (повне подвоєння матки та шийки матки) - 1 (2,3%); відмови пацієнтки від консервативних пологів із рубцем на матці після попереднього кесаревого розтину - 13 (25%); рубця на матці після попереднього кесаревого розтину або консервативної міомектомії - 7 (15,9%); прееклампсії важкого ступеню - 2 (4,5%); слабкості пологової діяльності, що не піддавалася медичній корекції - 4 (9%); цефало-пельвічної дистосії - 4 (9%); антенатального дистреса плода - 5 (6,8%).

В обох групах народилося по 150 малюків. Середня маса новонароджених в ОГ становила  $3070 \pm 232$  г, в КГ -  $3530 \pm 317$  г ( $p < 0,05$ ). При цьому, народження крупного плода в ОГ спостерігалось лише у 4 (2,7%) пацієнток, тоді як в контролі народження крупних дітей реєструвалося частіше - 21 (14%) випадок ( $p < 0,05$ ). Середня клінічна оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар на 1-й (ОГ -  $7 \pm 0,7$ ; КГ -  $7,1 \pm 0,2$  бала) та 5-й (ОГ -  $8,1 \pm 1,1$ ; КГ -  $8,2 \pm 0,8$  бала) хвилинах життя свідчила про відсутність достовірної її різниці у групах спостереження ( $p > 0,05$ ). Така відсутність статистичної відмінності зазначеного показника пояснювалася, перш за все, збільшенням випадків оперативного розродження при доношеній вагітності в ОГ на відміну від КГ та превалюванням в КГ над ОГ передчасних пологів.

Таким чином, проведений у роботі ретроспективний аналіз репродуктивних даних свідчить про їх вагогий вплив на порушення репродуктивного здоров'я

пацієнток із пологами у ТПП та про необхідність врахування їх особливостей у питаннях планування та здійснення жінками своїх репродуктивних намірів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Представлені дані свідчать про статистично менш сприятливий гінекологічний анамнез жінок із пологами в тазовому передлежанні плода, який полягав у: порушеннях менструальної функції (ОГ - 27 (18%), проти КГ - 6 (4%) ( $p < 0,05$ )); вроджених аномаліях репродуктивної системи (ОГ - 33 (22%), проти КГ - 9 (6%) ( $p < 0,05$ )); наявності складних варіантів міоми матки (ОГ - 13 (50%), проти КГ - 2 (6,4%) ( $p < 0,05$ )) та попередніх оперативних втручаннях на органах малого таза з приводу різної гінекологічної патології (ОГ - 54 (36%), проти КГ - 19 (12,7%) ( $p < 0,05$ )).

2. Серед жінок із пологами в тазовому передлежанні плода частіше визначаються несприятливі наслідки попередніх вагітностей, які полягають у: самовільних викиднях (ОГ - 19 (12,7%), проти КГ - 3 (2%) ( $p < 0,05$ )); завмерлій вагітності (ОГ - 26 (17,3%), проти КГ - 6 (4%) ( $p < 0,05$ )); звичному невиношуванню (ОГ - 17 (11,3%), проти КГ - 4 (2,7%) ( $p < 0,05$ )) та перериванні вагітності до 12 тиж. гестації за власним бажанням (ОГ - 71 (47,3%), проти КГ - 33 (22%) ( $p < 0,05$ )).

3. Аналіз структури пологів показав, що кількість випадків срочних пологів в ОГ була більшою 137 (91,3%), ніж у групі контролю - 118 (78,7%) ( $p < 0,05$ ). Частота оперативного розродження 102 (68%) в ОГ також превалювала над відповідною у жінок із пологами в головному передлежанні плода - 44 (29,3%) ( $p < 0,05$ ). При цьому, дострокове оперативне розродження в КГ мало місце лише у 5 (11,4%) досліджуваних, тоді як в ОГ всі передчасні пологи завершилися виключно операцією кесаревого розтину - 13 (100%) ( $p < 0,05$ ).

4. Превалювання випадків оперативного розродження у групі пацієнток із пологами в тазовому передлежанні плода (ОГ - 102 (68%), проти КГ - 44 (29,3%) ( $p < 0,05$ )) та менша кількість в зазначеній групі випадків передчасних пологів (ОГ - 13 (8,7%), проти КГ - 32 (21,3%) ( $p < 0,05$ )) обумовлювали відсутність статистичної різниці середньої клінічної оцінки новонароджених за шкалою Апгар на 1-й (ОГ -  $7 \pm 0,7$ ; КГ -  $7,1 \pm 0,2$  бала) та 5-й (ОГ -  $8,1 \pm 1,1$ ; КГ -  $8,2 \pm 0,8$  бала) хвилинах життя в групах дослідження ( $p > 0,05$ ).

Перспективність досліджень у зазначеному напрямку полягає у можливості індивідуально прогнозувати та ефективно попереджати численні порушення репродуктивного здоров'я сучасних жінок, забезпечуючи тим самим своєчасну й високо успішну реалізацію їх репродуктивних намірів.

### Список посилань

1. Корчинська О. О., Гульпе, К. Ю. & Волошина, У. В. (2014). Акушерські та перинатальні аспекти тазового передле-

жання плода: добре відомі факти і нові підходи до проблеми. *Здоров'я жінки*, 4, 46-49.

2. Луценко, Н. С. & Соколовская, И. С. (2012). Современные аспекты вопроса ведения беременности и родов при тазовом предлежании плода (литературный обзор). *Таврический медико-биологический вестник*, 15 (2 Ch 2), 261-263.
  3. Умаров, З. М. (2010). Факторы риска развития тазового предлежания плода. *Здоровье и образование в XXI веке*, 3, 336.
  4. Burgos, J., Rodríguez, L., Cobos, P., Osuna, C., Del Mar Centeno, M., Larrieta, R., Martínez-Astorquiza, T. & Fernández-Llebrez, L. (2015). Management of breech presentation at term: a retrospective cohort study of 10 years of experience. *J. Perinatol.*, 35 (10), 803-808. doi: 10.1038/jp.2015.75.
  5. Zsirai, L., Csiklány, G. M., Vargha, P., Fülöp, V. & Tabák, I. G. (2016). Breech presentation: its predictors and consequences. An analysis of the Hungarian Tauffer Obstetric Database (1996-2011). *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 95 (3), 347-354. doi: 10.1111/aogs.12834.
- References**
1. Korchynska O. O., Hulpe, K. Yu. & Voloshyna, U. V. (2014). Akusherski ta perynatalni aspekty tazovoho peredlezhannia ploda: dobre vidomi fakty i novi pidkhody do problemy [Obstetric and perinatal aspects of pelvic presentation: well known facts and new approaches to the problem]. *Zdorove zhshyny - Woman's Health*, 4, 46-49.
  2. Lucenko, N. S. & Sokolovskaya, I. S. (2012). Sovremennye aspekty voprosa vedeniya beremennosti i rodov pri tazovom predlezhanii ploda (literaturnyj obzor). [Modern aspects of question of pregnancy and births management in case of pelvic presentation (literary review)]. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik - Tavria medical and biological announcer*, 15 (2 Ch 2), 261-263.
  3. Umarov, Z. M. (2010). Faktory riska razvitiya tazovogo predlezhaniya ploda. [Factors of risk of development of pelvic presentation]. *Zdorove i obrazovanie v XXI veke - Health and education in XXI century*, 3, 336.
  4. Burgos, J., Rodríguez, L., Cobos, P., Osuna, C., Del Mar Centeno, M., Larrieta, R., Martínez-Astorquiza, T. & Fernández-Llebrez, L. (2015). Management of breech presentation at term: a retrospective cohort study of 10 years of experience. *J. Perinatol.*, 35 (10), 803-808. doi: 10.1038/jp.2015.75.
  5. Zsirai, L., Csiklány, G. M., Vargha, P., Fülöp, V. & Tabák, I. G. (2016). Breech presentation: its predictors and consequences. An analysis of the Hungarian Tauffer Obstetric Database (1996-2011). *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 95 (3), 347-354. doi: 10.1111/aogs.12834.

**Каланжова О.М., Галич С.Р.**

#### РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕПРОДУКТИВНОГО АНАМНЕЗА ЖЕНЩИН С РОДАМИ В ТАЗОВОМ ПРЕДЛЕЖАНИИ ПЛОДА

**Аннотация.** На современном этапе изучение особенностей репродуктивного анамнеза пациенток, которые планируют беременность, считается перспективным направлением в успешной реализации их репродуктивных намерений. Цель - провести аналитическую ретроспективную оценку данных репродуктивного анамнеза пациенток с родами в тазовом предлежании плода. На базе Одесского областного перинатального центра проведен ретроспективный анализ медицинской документации 300 перво- и повторнородящих женщин с беременностью одним плодом в тазовом предлежании: I - основная группа (ОГ) (n=150), женщины, которые родили в тазовом предлежании; II - контрольная группа (КГ) (n=150), женщины, которые родили в головном предлежании. Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакетов программы Statistica for Windows (версия 6.1) методами параметрической и непараметрической статистики. Выявлен менее благоприятный гинекологический анамнез женщин ОГ и преобладание в ОГ повторнородящих - 96 (64%), в КГ - 67 (44,6%) случаев (p<0,05). Срочные роды преобладали в ОГ - 137 (91,3%), в КГ - 118 (78,7%) (p<0,05). Оперативное родоразрешение в ОГ - 102 (68%), в КГ - 44 (29,3%) (p<0,05). Досрочное оперативное родоразрешение в КГ - у 5 (11,4%) исследуемых, в ОГ - у 13 (100%) (p<0,05). Таким образом выяснено преобладание случаев оперативного родоразрешения в ОГ наряду с меньшим количеством преждевременных родов.

**Ключевые слова:** репродуктивный анамнез, роды, тазовое предлежание.

**Kalanzhova O.M., Galych S.R.**

#### RETROSPECTIVE ANALYSIS OF REPRODUCTIVE ANAMNESIS OF WOMEN WITH BIRTH IN THE BREECH PRESENTATION

**Annotation.** At present, the study of the peculiarities of the reproductive history of patients planning pregnancy is considered to be a promising area for the effective ensuring the timely and highly successful implementation of their reproductive intentions. Goal - to conduct an analytical retrospective assessment of the reproductive history of patients with childbirth in the pelvic presentation. A retrospective analysis of medical records has been conducted on the basis of the Odessa Regional Perinatal Center, medical records of 300 primipara and secundipara with pregnancy with one fetus in the breech presentation have been studied: I - the main group (MG) (n=150), women who gave birth in the pelvic presentation; II - control group (CG) (n=150), women who gave birth in the cephalic presentation. Statistical processing of the results of the study was carried out using the statistical packages of the program Statistica for Windows (version 6.1) by the means of parametric and nonparametric statistics. The study of submitted medical documents showed a statistically less favorable gynecological history of women from MG: while the majority of women with MG were multipara - 96 (64%), in CG, the number of patients was lower - 67 (44.6%) cases (p<0.05). The number of cases of urgent labor in the MG - 137 (91.3%) was greater than in the control group - 118 (78.7%) (p<0.05). The frequency of operative birth in MG was 102 (68%) cases compared to 44 (29.3%) (p<0.05) in CG. The operative birth in CG occurred only in 5 (11.4%) cases, whereas in MG there were 13 cases (100%) (p<0.05). Therefore, the prevalence of cases of operative delivery and less amount of cases of preterm births have been indicated in MG.

**Keywords:** reproductive history, childbirth, breech presentation.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-22

УДК: 616.314.165:616.833.15-08

## ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ НЕЙРОН-СПЕЦИФІЧНОЇ ЕНОЛАЗИ ТА ТИТРІВ БІЛКА S100 У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ЯТРОГЕННО-КОМПРЕСІЙНО-ТОКСИЧНЕ УРАЖЕННЯ НИЖНЬОГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВУ ЗА РІЗНОЇ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ

Погоріла А.В., Ходаківський О.А., Шінкарук-Диковицька М.М.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: ortovinn@yahoo.com

Статтю отримано 10 січня 2017 р.; прийнято до друку 26 лютого 2018 р.

**Анотація.** Оптимізація тактики ведення пацієнтів із ятрогенно-компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерву (ЯКТ НАН), є актуальною задачею сучасною медициною та стоматологічної служби зокрема. Вирішення окресленої задачі може бути здійснено, шляхом залучення до терапевтичної тактики нейропротекторних засобів із блокувальною дією на надмірну активність НМДА-рецепторів. Це може запобігти подальшому ураженню нерву та нейронів трійчастого вузла і відновити діяльність тих клітин, що внаслідок ішемічно-гіпоксичного процесу знаходяться в стані гібернації. Мета - провести порівняльну динамічну (упродовж 30-ти днів) оцінку активності та рівня нейромаркерів (нейрон-специфічної енолази та білка S100) в сироватці крові пацієнтів із ятрогенно-компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерву за різної лікувальної тактики, у т.ч. із залученням до терапії амантадину гідрохлориду. У дослідженні брали участь пацієнти чоловічої статі, віком від 20 до 60 років, без супутньої стоматологічної патології з ЯКТ НАН, яке виникло на тлі потрапляння в нижньощелепний канал пломбувального матеріалу Foredent або AN-Plus. На 7-му, 14-ту та 30-ту добу патології в сироватці крові таких хворих здійснювали ізоферментне визначення активності енолази та зміни титрів білку S100 на тлі різної лікувальної тактики, у т.ч. при поєднанні стандартних видів терапії з нейропротектором Неомідантаном. Порівнюючи нейромаркерну динаміку у групах без нейропротекторної підтримки (II-га та III-тя) та в умовах призначення Неомідантану, можна зробити висновок, що саме останній препарат спричиняє максимальну потужну деескалацію, і активності NSE, і титрів білку S100. Отже, Неомідантан проявляє нейропротекторну дію на систему нижній альвеолярний нерв/нейрони трійчастого вузла його призначення хворим із ЯКТ НАН сприяє збереженню морфо-функціональної цілісності в цій системі, що особливо проявилось на 30-ту добу терапії. Підводячи підсумок нейромаркерних змін при ЯКТ НАН на 30-ту добу спостереження, в залежності від лікувальної тактики можна побудувати наступний варіаційний ряд: ЯКТ НАН + протокольна терапія (II-га група) > ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування (III-тя група) > ЯКТ НАН + протокольна терапія + Неомідантан (IV-та група) > ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування + Неомідантан (V-та група).

**Ключові слова:** ятрогенно-компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерву, нейропротекція, нейромаркери, Неомідантан.

### Вступ

Оптимізація тактики ведення пацієнтів із ятрогенно-компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерву (ЯКТ НАН), є актуальною задачею сучасною медициною та, зокрема, стоматологічної служби [5, 7]. Це пов'язано із незадовільними результатами, що мають місце на тлі стандартної протокольної терапії, яка в ряді випадків включає активну хірургічну тактику, направлену на видалення з каналу пломбувального матеріалу, маючи за мету декомпресію нижнього альвеолярного нерву, поряд із призначенням протизапальної, десенсибілізуючої терапії та місцевого лікування (санація ротової порожнини) [2, 4, 6]. При цьому, лікар-стоматолог не бере до уваги факт наявної необоротної деструкції певного об'єму нервових волокон, що запускає пато-біохімічний каскад, який супроводжується глутаматною ексцитотоксичністю, активацією НМДА-рецепторів, оксидативним та нітрозативним стресом. Перераховані процеси спричиняють вторинну альтерацію в системі нижній альвеолярний нерв/нейрони трійчастого (Гасерового) вузла. Біологічно-активні речовини

та продукти клітинного розпаду (інтерлейкіни, цитокіни, лейкотрієни, метаболіти цитологічного походження, тощо), шляхом аксонального транспорту, через певний проміжок часу (упродовж 30-ти днів) потрапляють до трійчастого вузла, з послідовним ураженням його нечисельних нейронів. Все це призводить до порушення морфо-функціонального стану перерахованих нейрональних складових і потребує медикаментозної корекції. Така корекція може бути здійснена, шляхом залучення до терапевтичної тактики нейропротекторних засобів, які можуть запобігти подальшому ураженню нерву та нейронів трійчастого вузла та відновити діяльність тих клітин, що внаслідок ішемічно-гіпоксичного процесу знаходяться в стані гібернації. В цьому плані, доречним є переривання ранніх реакцій пато-біохімічного каскаду через модуляцію надмірної активності НМДА-рецепторів [1]. Останнє, досягається призначенням блокаторів зазначеного рецепторного ансамблю, наприклад амантадину гідрохлориду, який впливає на поліаміновий сайт НМДА-рецепторів і володіє виразною нейропротектор-

ною активність при деструктивно-дегенеративних ураженнях ЦНС. У наших попередніх експериментальних дослідженнях на кролях із модельним ЯКТ НАН, було встановлено факт наявності у Неомідантану протекторного впливу на систему нижній альвеолярний нерв/нейрони трійчастого вузла [1, 3]. В якості критеріїв ефективності ми обрали ізоферментне визначення в сироватці крові пацієнтів із ЯКТ НАН за різної лікувальної тактики активності та рівня відповідних нейромаркерів (енолаза та білок S100) із ціллю визначити оптимальні підходи до терапії даної патології.

**Мета** - провести порівняльну динамічну (упродовж 30-ти діб) оцінку активності та рівня нейромаркерів (нейрон-специфічної енолази та білка S100) в сироватці крові пацієнтів із ятрогенно-компресійно-токсичним ураженням нижнього альвеолярного нерву за різної лікувальної тактики, у т.ч. із залученням до терапії амантадину гідрохлориду.

### Матеріали та методи

У дослідженні брали участь пацієнти чоловічої статі, віком від 20 до 60 років, без супутньої стоматологічної патології. Потрапляння пломбувального матеріалу (не зважаючи якого складу Foredent або АН-Plus) у нижньо-щелепний канал, із послідувачим контактом із нижнім альвеолярним нервом, неодмінно супроводжувалось розвитком його ятрогенно-компресійно-токсичного ураження. Ґрунтуючись на власні експериментальні дані стосовно динаміки розвитку ЯКТ НАН у кролів, де за критерій наявності даної патології ми обрали активність та рівень відповідних сироваткових нейромаркерів (нейрон-специфічна енолаза (NSE) та білок S100) [1], у групи спостереження потрапили тільки ті пацієнти, у котрих титр NSE був в середньому вищим за 22,0 нг/мл, а титр білку S100 перевищував позначку 18,0 нг/мл. На нашу думку, такий підхід до виявлення, та подальшої первинної рандомізації хворих на групи є доречним, оскільки візуально і на основі скарг та анамнезу встановити діагноз ЯКТ НАН не можливо. Для цього, обов'язково усім пацієнтам виконувалась рентгенографічне обстеження, яке дало змогу встановити сам факт виходу пломбувального матеріалу за межі верхівки кореня зуба. Однак, при цьому неможливо виявити вже наявне ураження нижнього альвеолярного нерву, що верифікується імуноферментним шляхом, визначаючи активність та титри відповідних нейромаркерів. Отримані ізоферментні нейромаркерні параметри ми екстраполювали в клінічні умови та сформували групи по 5 пацієнтів, у котрих дані критерії було дотримано. Також, експериментально нам вдалось встановити критичний період розвитку ЯКТ НАН, який становив 14-ть діб з моменту моделювання патології [1, 3]. У цей період, на відміну від більш ранніх строків спостереження (7-ма доба, наприклад), спостерігалась максимальна ескалація нейромаркерної активності, з послідуваючою стабілізацією та статистично вірогідним зменшенням їх

рівня на 30-ту добу експерименту. Ці строки ми також екстраполювали на клінічний перебіг ЯКТ НАН, як періоди, в котрі здійснювався забір крові та імуноферментне виявлення активності NSE та рівня білка S100. Таким чином було сформовано 8 груп пацієнтів з ЯКТ НАН, у котрих сироваткові маркери були не нижчі ніж: NSE за 22,0 нг/мл та S100 - 18,0 нг/мл відповідно. Забір крові проводився на 7-му, 14-ту та 30-ту добу терапії ЯКТ НАН. Перша група (I-ша) - це обстежені без наявної візуально та рентгенологічно верифікованої стоматологічної патології, в яких з анамнезу відомо про відсутність захворювань центральної або периферичної нервової системи. При цьому нейромаркерна активність в крові NSE та білка S100 не перевищувала за  $0,422 \pm 0,012$  на початку та  $0,428 \pm 0,008$  нг/мл у кінці спостереження (30-та доба). Друга група (II-га) - пацієнти із рентгенологічно підтвердженим ЯКТ НАН, у сироватці крові котрих активність NSE при пломбуванні пастою Foredent або АН-Plus була в середньому  $25,524 \pm 0,549$  та  $27,068 \pm 0,351$  нг/мл, а титр білка S100 коливався в межах  $18,430 \pm 0,284$  та  $18,492 \pm 0,280$  нг/мл відповідно. Таким хворим проводилась стандартна протокольна терапія ЯКТ НАН, котра не передбачала хірургічне втручання, а мала на меті лише медикаментозне, що включало призначення високоселективного інгібітора циклооксигенази 2-го типу німесулід ("Німесулід-Дарниця", Україна) по 100 мг двічі на добу та полоскання ротової порожнини. Третя група (III-тя) - хворі із рентгенологічно підтвердженим ЯКТ НАН, у сироватці котрих активність NSE при пломбуванні пастою Foredent або АН-Plus була в середньому  $24,908 \pm 0,437$  та  $27,418 \pm 0,334$  нг/мл, а титр білка S100 коливався в межах  $18,942 \pm 0,240$  та  $19,066 \pm 0,258$  нг/мл відповідно. Після верифікації діагнозу їм проводилась медикаментозна терапія, аналогічна другій групі та, паралельно, виконувалось хірургічне втручання. Останнє передбачало розбломбування каналу та видалення матеріалу з метою декомпресії нерву. Четверта та п'ята групи (IV-та та V-та) - хворі із рентгенологічно підтвердженим ЯКТ НАН із титрами нейромаркерів, що відповідають критеріям відбору, які отримували стоматологічну допомогу аналогічну II-ій та III-ій групі пацієнтів, однак їм в якості терапії додатково призначали амантадину гідрохлорид у таблетованій формі ("Неомідантан" Олайнфарм, Латвія) по 100 мг/добу. До IV-ї групи увійшли пацієнти із сироватковим рівнем активності NSE в межах  $25,248 \pm 0,653$  нг/мл за умови використання пломбувальної пасти Foredent, або  $26,404 \pm 0,432$  нг/мл при пломбуванні матеріалом АН-Plus. При цьому середній рівень білка S100 становив відповідно  $18,444 \pm 0,261$  та  $18,420 \pm 0,298$  нг/мл.

Стоматологічне обстеження пацієнтів та їх лікування і спостереження здійснювали на базі терапевтичної стоматології ВНМУ ім. М.І. Пирогова згідно договору про співпрацю із ВУЗом.

Нейромаркерну активність верифікували у сироватці із крові, отриманої при пункції ліктвової вени, мето-

дом твердофазного імуоферментного (ізоферментного аналізу). Нейрон-специфічної енолази - із використанням набору NSE ELISA KIT (DAI, США), а білку - S100ELISAKIT (Fujirebio Diagnostics Inc., Швеція) на базі Науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії при Вінницькому національному медичному університеті ім. М. І. Пирогова.

Робота виконана в межах Науково-дослідної роботи терапевтичної стоматології ВНМУ ім. М. І. Пирогова у рамках теми "Особливості перебігу, лікувально-діагностична тактика та профілактика захворювань твердих тканин зубів, пародонту і слизової порожнини рота при дії місцевих та загальних факторів" (номер реєстрації 011U006438). Для всіх пацієнтів отримана письмова згода про участь у дослідженні та на використання їх персональних даних.

Результати обробляли за допомогою статистичної програми StatPlus 2009. Використовували параметричний критерій t Ст'юдента, непараметричний критерій W Уайта, парний критерій К Вілкоксона - для визначення значущих змін у динаміці всередині групи.

### Результати. Обговорення

У обстежених без наявного ЯКТ НАН активність та рівень нейромаркерів у сироватці крові була незмінною, що видно з таблиць 1 та 2. У пацієнтів із рентгенологічно підтвердженим ЯКТ НАН, котрим проводилась стандартна протокольна терапія, яка включала призначення німесулідів та полоскання ротової порожнини рота, відмічались динамічні зміни нейромаркерної активності упродовж усього терміну спостереження. Аналогічним чином мали склалась ситуація і в інших групах спостереження, однак, співпадаючи за вектором ескалації/деескалації, сила (активність та рівень титрів) вірогідно відрізнялась (табл. 1, 2).

Призначення нестероїдного протизапального засобу (НПВЗ) німесулідів на 7-му добу спостереження, супроводжувалось зниженням відносно середніх вихідних значень активності NSE при пломбуванні каналу пастою Foredent в середньому в 1,75 рази, а за використання пломбувального матеріалу AN-Plus у 2,30 рази відповідно. При комбінованому із німесулідом використання активної хірургічної тактики, направленої на декомпресію нерву (III-тя група), відмічалось зменшення активності вказаного маркера нейродеструкції в середньому в 4,09 та 5,35 рази відповідно. Залучення до терапії препарату Неомідантан вірогідно краще ніж монотерапія німесулідом зменшувала активність NSE у вказаний період. Досліджуваний маркер у цій групі (IV-та), на 7-му добу лікування ЯКТ НАН, викликаного потраплянням в канал матеріалу Foredent був у 3,32 рази, а при пломбуванні пастою AN-Plus у 4,79 рази меншим за вихідний рівень. При цьому, як видно із табл. 1, вірогідної різниці між III та IV в обох випадках (паста Foredent або AN-Plus) не має. Отже, комбінація НПВЗ з блокаторм НМДА-рецепторів, який володіє нейропротектор-

ною активністю за величиною протекторної дії на нижній альвеолярний нерв зіставна з хірургічною декомпресією. В унісон до цього факту, нами відмічені достовірні відмінності між II-ою та IV-ю, незважаючи на матеріал, котрий викликав ЯКТ НАН. Так, при пломбуванні каналу кореня зуба пастою Foredent або AN-Plus, активність NSE була в середньому в 1,92 та, відповідно у 2,13 рази нижчою при залученні до терапії досліджуваного блокатора НМДА-рецепторів. Тобто у перші 7-м діб за величиною активності NSE прийом хворими Неомідантану, останній проявляє протекторний ефект на нижній альвеолярний нерв на рівні із хірургічною тактикою. Це, дає змогу припустити можливість заміни хірургічної декомпресії, коли виконання такої процедури неможливо, призначенням Неомідантану.

Аналіз рівня іншого сироваткового нейромаркера - білку S100 (табл. 2) показав, що призначення НПВЗ, та-

**Таблиця 1.** Динаміка активності нейрон-специфічної енолази у сироватці крові хворих на ятрогенно-компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерву за різної лікувальної тактики упродовж 30-ти діб терапії ( $M \pm m$ ,  $n=8$ ).

Групи (I-IV)	Строки (доба)	Рівень активності NSE (нг/мл)	
		Foredent	AN-Plus
I без ЯКТ НАН	Вихідний стан	0,422±0,012	
	30	0,428±0,008	
		Пломбувальний матеріал	
		Foredent	AN-Plus
II ЯКТ НАН + протокольна терапія	Вихідний стан	25,524±0,549*	27,068±0,351*
	7	14,588±0,213*	11,730±0,105**
	14	15,836±0,167**	13,026±0,085**
	30	10,910±0,161**	8,542±0,085**
III ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування	Вихідний стан	24,908±0,437*	27,418±0,334*
	7	6,084±0,105**	5,124±0,038**
	14	9,726±0,137**	8,338±0,111**
	30	4,442±0,069**	2,794±0,050**
IV ЯКТ НАН + протокольна терапія + Неомідантан	Вихідний стан	25,248±0,653*	26,404±0,432*
	7	7,614±0,088**	5,508±0,096**
	14	10,302±0,007**	7,652±0,048**
	30	4,750±0,092**	2,420±0,111**
V ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування + Неомідантан	Вихідний стан	25,558±0,440*	27,178±0,540*
	7	4,542±0,064** <sup>αβ</sup>	3,26±0,063** <sup>αβ</sup>
	14	7,58±0,116** <sup>αβ</sup>	5,392±0,050** <sup>αβ</sup>
	30	2,290±0,104** <sup>αβ</sup>	1,394±0,032** <sup>αβ</sup>

**Примітки:** ЯКТ НАН - ятрогенно-компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерву; NSE - нейрон-специфічна енолаза; \* -  $p < 0,05$  щодо I групи хворих; # - щодо II групи хворих; α - щодо III групи хворих; β - щодо IV групи хворих; ° - щодо 7 доби; °° - щодо 14 доби.

кож як і при оцінці енолазної активності, сприяє його зниженню незалежно від виду пломбувального матеріалу. Так, на 7-му добу спостереження у II-їй групі хворих із ЯКТ НАН на тлі Foredent або АН-Plus, рівень білку S100 у сироватці крові зменшився відносно його середніх вихідних значень відповідно в 1,22 та у 1,48 рази. Хірургічна декомпресія разом із НПВЗ (III-тя група) супроводжувалась вірогідно більшою деескалацією рівня білка S100 - титр останнього був меншим проти його вихідних значень в середньому у 2,16 та 2,40 рази відповідно. Залучення до лікувальної тактики, яка проводилась пацієнтам III-ої групи нейропротектора Неомідантану (IV-та група) перешкоджало наростанню рівня білку S100, хоча це, на відміну від моніторингу у цих же хворих активності NSE, було вірогідно менш значущим, ніж призначення НПВЗ разом із хірургічною тактикою. Отже, зменшення рівня білку S100 в IV-їй групі пацієнтів із

ЯКТ НАН відносно його вихідного рівня становило в середньому 1,76 та 2,60 рази відповідно. Достеменно перевага Неомідантану проявилась перед монотерапією НПВЗ (II-га група). У цьому випадку, рівень білку S100 виявився меншим за титри у II-їй групі на 7-му добу терапії в середньому у 1,45 та 1,71 рази відповідно ( $p < 0,05$ ).

Найбільш суттєве в абсолютному значенні, вірогідне перед усіма групами пацієнтів із ЯКТ НАН, зниження рівня білку S100 проявилось в умовах комбінації НПВЗ та хірургічної декомпресії поряд із паралельним призначенням Неомідантану. Схожу динаміку нейромаркерної деескалації ми вже відмічали в аналогічних умовах при оцінці активності NSE, що було описано вище (табл. 1, 2). Так у V-їй групі хворих із ЯКТ НАН на 7-му добу терапії рівень сироваткового білку S100 знизився відносно початкових титрів в середньому в 2,47 та 3,41 рази відповідно. За подібною динамікою по титрам білку S100, терапія в V-їй групі пацієнтів переважала за своєю ефективністю і монотерапію НПВЗ (II-га група), і за умов приєднання до німесулідів хірургічної тактики (III-тя група). Так, в першому випадку перевага була у 2,03 (Foredent) та 1,71 (АН-Plus), а у другому - у 1,17 (Foredent) та 1,47 (АН-Plus) рази відповідно,  $p < 0,05$ . Паралельно з цим, відмічалась достеменно перевага над IV-ою групою пацієнтів, котрим давали німесулід та Неомідантан, однак не застосовували хірургічну декомпресію нижнього альвеолярного нерву.

Узагальнюючи отриманий фактологічний матеріал стосовно нейромаркерних змін у пацієнтів із різною лікувальною тактикою, досліджувані групи можна розташувати у наступний варіаційний ряд: ЯКТ НАН + протокольна терапія (II-га група) > ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування (III-тя група) > ЯКТ НАН + протокольна терапія + Неомідантан (IV-та група) > ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування + Неомідантан (V група). Таким чином, найбільш виразний нейропротекторний ефект при ЯКТ НАН на систему нижній альвеолярний нерв-трійчастий вузол, відмічався при застосуванні поряд із хірургічною тактикою німесулідів (НПВЗ) та блокатора НМДА-рецепторів Неомідантану (табл. 1 та 2).

У всіх дослідних групах пацієнтів із ЯКТ НАН, котрим проводилась будь-яка терапія із запланованих видів, включаючи призначення Неомідантану, відмічалось пікове, "свічкоподібне" наростання активності та титрів обох нейромаркерів, що носило вірогідний характер відносно попереднього терміну (7-ої доби), (табл. 1, 2). Це цілком співпадає із власними експериментальними даними, отриманими при моделюванні ЯКТ НАН у кролів за різних лікувальних режимів. Було встановлено, що саме на 14-ту добу даної патології відмічається максимальне зростання досліджуваних показників [1, 3]. Навіть на тлі найбільш ефективної нейропротекторної терапії активність NSE та рівень білку S100 були підвищеними порівняно із попереднім строком спостереження. Тобто у патогенезі розвитку ЯКТ НАН, цей період є критич-

**Таблиця 2.** Динаміка титру білка S100у сироватці крові хворих на ятрогенно-компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерву за різної лікувальної тактики упродовж 30-ти діб терапії ( $M \pm m$ ,  $n=8$ ).

Групи (I-V)	Строки (доба)	Рівень білка S100 (нг/мл)	
I без ЯКТ НАН	Вихідний стан	0,496±0,019	
	30	0,514±0,010	
		Пломбувальний матеріал	
		Foredent	АН-Plus
II ЯКТ НАН + протокольна терапія	Вихідний стан	18,430±0,284*	18,492±0,280*
	7	15,110±0,109*	12,460±0,093*
	14	15,502±0,150* <sup>⊙</sup>	13,772±0,042* <sup>⊙</sup>
	30	10,762±0,226* <sup>⊙⊙</sup>	8,206±0,127* <sup>⊙⊙</sup>
III ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування	Вихідний стан	18,942±0,240*	19,066±0,258*
	7	8,754±0,062* <sup>#</sup>	7,942±0,110* <sup>#</sup>
	14	12,350±0,163* <sup>#⊙</sup>	10,528±0,121* <sup>#⊙</sup>
	30	6,31±0,105* <sup>#⊙⊙</sup>	5,660±0,072* <sup>#⊙⊙</sup>
IV ЯКТ НАН + протокольна терапія + Неомідантан	Вихідний стан	18,840±0,133*	18,936±0,125*
	7	10,440±0,081* <sup>#⊙</sup>	7,288±0,0319* <sup>#</sup>
	14	14,302±0,117* <sup>#⊙</sup>	10,548±0,042* <sup>#⊙</sup>
	30	6,256±0,029* <sup>⊙⊙</sup>	4,470±0,115* <sup>⊙⊙</sup>
V ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування + Неомідантан	Вихідний стан	18,444±0,261*	18,420±0,298*
	7	7,460±0,084* <sup>#α</sup>	5,40±0,091* <sup>#α</sup>
	14	8,726±0,166* <sup>#αβ</sup>	7,306±0,052* <sup>#αβ</sup>
	30	2,994±0,042* <sup>αβ⊙⊙</sup>	1,956±0,054* <sup>αβ⊙⊙</sup>

**Примітки:** ЯКТ НАН - ятрогенно-компресійно-токсичне ураження нижнього альвеолярного нерву; NSE - нейрон-специфічна енолаза; \* -  $p < 0,05$  щодо I групи хворих; # - щодо II групи хворих; α - щодо III групи хворих; β - щодо IV групи хворих; ⊙ - щодо 7 доби; ⊙⊙ - щодо 14 доби.

ним за максимальним наростанням нейромаркерних величин, що віддзеркалює значну деструкцію нижнього альвеолярного нерву та нейронів трійчастого вузла. Таке масивне зростання активності NSE та рівня білку S100 не може бути спричинено лише ураженням нерву, а значить, за рахунок аксонального транспорту цитотоксичні біологічно-активні речовини, зокрема, продукти оксидативного та нітрозативного стресу потрапляють до трійчастого вузла з послідуочим пошкодженням його нейронів. Таким чином, можна зробити висновок, що 14-ть діб - це термін достатній для генералізації процесу з периферії (нерв) до центру (трійчастий вузол). Разом із цим, у всіх групах, застосована лікувальна тактика супроводжувалась вірогідним зниженням нейромаркерної активності відносно вихідних значень, які були зафіксовано до початку терапії (табл. 1, 2). Вона різнилась лише за своєю величиною. Так, аналізуючи активність NSE при ЯКТ НАН, викликаному потраплянням у нижньощелепний канал пасти Foredent можна зробити висновок про її деескалацію у II-ї, III-ї, IV-ї та V-ї групі пацієнтів відносно початкових рівнів в середньому у 1,61, 2,56, 2,45, та 3,37 рази,  $p < 0,05$  (табл. 1). При міжгруповій оцінці по іншому нейромаркеру - білку S100, видно, що у зазначений період ЯКТ НАН відбувалось зниження рівня останнього в сироватці крові пацієнтів II-ї, III-ї, IV-ї та V-ї групи відносно вихідних значень (титрів до лікування) в середньому у 1,19, 1,53, 1,32 та 2,11 рази відповідно ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Схожі зміни відмічались і при оцінці сироваткових нейромаркерів в умовах ЯКТ НАН, що виник на тлі потрапляння у нижньощелепний канал пломбувального матеріалу AN-Plus. Так, на 14-ту добу ЯКТ НАН, оцінюючи активність NSE, можна зробити висновок про її зниження у II-ї, III-ї, IV-ї та V-ї групі пацієнтів відносно відповідних початкових значень в середньому у 2,07, 3,29, 3,45, 5,04 рази відповідно,  $p < 0,05$  (табл. 1). За іншим нейромаркером - білком S100, відмічалась подібна динаміка: у II-ї, III-ї, IV-ї та V-ї групі пацієнтів титр досліджуваного ензиму був нижчим відносно рівнів, що були зареєстровані до початку відповідної терапії, в середньому в 1,34, 1,81, 1,80, 2,52 рази ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Отже, незважаючи на "свічкоподібне" наростання активності NSE та титрів білка S100 порівняно із 7-ою добою терапії ЯКТ НАН, вектор варіаційного ряду деескалації нейромаркерів відносно початкових значень подібний до попереднього періоду. При цьому, як і у попередній термін (7-ма доба), найбільшу нейропротекторну дію на нижній альвеолярний нерв та нейрони Гасерового вузла було відмічено при поєднанні хірургічної тактики та за перорального прийому НПВЗ та Неомідантану. Причому, підвищення нейропротекторної активності забезпечувалось включенням в терапію саме блокатора НМДА-рецепторів. На користь такого твердження вказувало зниження нейромаркерної активності

не тільки відносно початкових рівнів (до лікування), а й відносно значень у III-ї групи хворих, котрим в якості лікування ЯКТ НАН проводилась хірургічна декомпресія нерву поряд із призначенням НПВЗ без залучення Неомідантану. Так, за енолазною активністю у пацієнтів ЯКТ НАН внаслідок потрапляння до каналу пасти Foredent або AN-Plus, Неомідантан забезпечував зменшення активності NSE порівняно із значеннями у III-ї групі хворих в середньому у 1,28 та 1,55 рази відповідно,  $p < 0,05$  (табл. 1). Подібна картина відмічалась при аналізі змін рівня білку S100, де залучення до схеми терапії, яку отримували хворі III-ї групи препарату Неомідантан, супроводжувалось зниженням рівня цього ензиму у сироватці крові пацієнтів із ЯКТ НАН в середньому у 1,66 (Foredent), 1,44 (AN-Plus) рази ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таким чином, варіаційний ряд на 14-ту добу має вигляд, подібний до попереднього періоду: ЯКТ НАН + протокольна терапія (II-га група) > ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування (III-тя група) > ЯКТ НАН + протокольна терапія + Неомідантан (IV-та група) > ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування + Неомідантан (V-та група).

На жаль, із біоетичних міркувань, ми не мали змогу оцінити абсолютну нейропротекторну активність терапії, яку проводили, у т.ч. ті переваги, які відбуваються при приєднанні до стандартних протоколів терапії ЯКТ НАН Неомідантану, оскільки в дослідженні не фігурує група пацієнтів без лікування (медикаментозного, хірургічного, або їх поєднання). Проте, отриманих даних достатньо, щоб зробити висновок про наявну у Неомідантану нейропротекторну дію, і на нижній альвеолярний нерв, і на нейрони трійчастого вузла. Найбільшою мірою це проявилось на 30-ту добу терапії. Це період ЯКТ НАН, коли деструктивні процеси в самому нерві вшухають, а зміни, що мають місце, перебігають переважно в нейронах трійчастого вузла. Ураження останніх, як вже відмічалось, відбувається за рахунок потрапляння до цієї структури нейротоксичних біологічно-активних речовин та продуктів оксидативного і нітрозативного стресу, що утворились при первинній компресії нижнього альвеолярного нерву. Отже наростання активності енолази та підвищення титру білку S100 має нейрональну природу і центральне походження з нейронів трійчастого вузла. Кількість нейронів у Гасеровому вузлі вимірюється декількома тисячами, тому необоротна деструкція навіть невеликої частини може мати несприятливі наслідки на морфо-функціональний стан системи трійчастий вузол/нижній альвеолярний нерв. І навпаки, збереження ураженого масиву та захист сусідніх клітин від дії альтеруючого чинника, розглядається виключно позитивно, і підпадає під термін нейропротекція, а у більш пізній період, як от на 30-ту добу ЯКТ НАН, як нейрореставрація. Останнє поняття в зазначений строк більш адаптоване саме до нижнього альвеолярного нерву, оскільки в цей термін в ньому відбуваються запальні про-



цеси та активація нейроглії.

Отже у II-ій групі хворих із ЯКТ НАН, сформованого внаслідок потрапляння до нижньощелепного каналу паст Foredent або АН-Plus порівняно, як із вихідним рівнем, так і з попередніми строками (7-ма та 14-та доба) рівень енолазної активності був достеменно нижчим (табл. 1). Так, порівняно із початковими значеннями активності NSE її показники на 30-ту добу ЯКТ НАН виявились меншими в середньому у 2,34 (Foredent) та 3,17 рази (АН-Plus), на 7-мудобу в 1,34 (Foredent) та 1,83 (АН-Plus) рази, а на 14-ту добу в 1,45 (Foredent) та 1,52 (АН-Plus) рази відповідно ( $p < 0,05$ ). Подібним чином, за своїм напрямком мали зміни сироваткових титрів іншого нейромаркера - білку S100. На 30-ту добу даної патології його рівні виявились вірогідно меншими за вихідні показники, які було отримано до проведення терапії в середньому у 1,71 (Foredent) та 2,25 (АН-Plus) рази. Порівняно із 7-ою добою відмічена деескалація рівнів досліджуваного білка у 1,40 (Foredent) та 1,52 (АН-Plus) рази відповідно, а на 14-ту добу за величиною гальмування наростання титрів ензиму була перевага у 1,44 (Foredent) та 1,68 (АН-Plus) рази (табл. 2).

Аналіз енолазної активності у III-ій групі пацієнтів з ЯКТ НАН, яким здійснювалось протокольне хірургічне та терапевтичне лікування дає змогу стверджувати про вірогідні переваги над медикаментозною монотерапією (НПВЗ), що максимально проявилось на 30-ту добу спостереження. У цей період, активність NSE була меншою відносно початкових рівнів у середньому в 5,61 (Foredent) та 9,81 (АН-Plus) рази, при переважанні над показниками на 7-му та 14-ту добу у 1,37 (Foredent) і 1,83 (АН-Plus) та 2,19 (Foredent) і 2,98 (АН-Plus) рази відповідно (табл. 1). Резюмуючи, можна зробити висновки, що станом на 30-ту добу, за величиною зменшення активності NSE, включення до схеми терапії активної хірургічної тактики дало зменшення ферментативної активності у 2,46 (Foredent) та 3,06 (АН-Plus) рази, порівняно із призначенням виключно НПВЗ (табл. 1).

Аналогічним чином, за силою та спрямованістю до деескалації відносно початкових значень та рівнів, у попередні строки мало місце зменшення титрів білку S100 у III-ій групі пацієнтів (табл. 2). Так, на 30-ту добу терапії, рівень даного ензиму зменшився відносно вихідних цифр в середньому в 3,0 (Foredent) та 3,37 (АН-Plus) рази відповідно,  $p < 0,05$ . За даним показником, наприкінці спостереження перевага у III-ій групі над значеннями білку S100 у II-ій групі пацієнтів була в середньому відповідно у 1,71 (Foredent) та 1,45 (АН-Plus) рази,  $p < 0,05$  (табл. 2).

Залучення до терапії ЯКТ НАН блокатора НМДА-рецепторів Неомідантану, так як це мало місце в IV-ій та V-ій групах пацієнтів, носило виключно позитивний характер, що проявилось достовірним зменшенням енолазної активності та титрів білку S100, як відносно початкових даних, так і відносно значень у II-ій та III-ій групах. Причому, найбільшу нейромаркерну деескала-

цію за активністю та рівнем досліджуваних ензимів ми отримали саме в V-ій групі хворих, де терапія ЯКТ НАН включала поряд із хірургічною декомпресією нерву, одночасне синхронне призначення НПВЗ (німесулід) та Неомідантану в якості нейропротекторного засобу (табл. 1, 2).

У IV-ій групі пацієнтів енолазна активність зменшилась на 30-ту добу лікування відносно початкових значень в середньому в 5,31 (Foredent) та 10,91 (АН-Plus), що є достеменно кращим за своєю абсолютною величиною ніж у попередніх групах та у більш ранні строки (7-ма та 14-та доба) терапії. Схожим чином відбувались зміни і при дослідженні динаміки сироваткового білку S100. Наприкінці спостереження, його рівень виявився вірогідно меншим за початковий в середньому у 3,01 (Foredent) та 4,23 (АН-Plus) рази відповідно. Як і у попередньому випадку (аналіз активності NSE), за величиною зменшення в сироватці крові хворих із ЯКТ НАН рівня білку S100, динаміка на 30-ту добу терапії в IV-ій групі була достеменно кращою ніж зміни які мали місце в групах, де хворі не приймали Неомідантан (II-га та III-тя група), (табл. 1, 2).

Найбільш виразна динаміка нейромаркерної деескалації на 30-ту добу спостереження мала місце у V-ій групі пацієнтів із ЯКТ НАН, котрим одночасно проводили хірургічну декомпресію нерву, призначили протизапальну (німесулід) та нейропротекторну терапію (Неомідантан). Причому, ці зміни носили виключно вірогідний характер та проявились, як відносно початкових рівнів, так і відносно попередніх груп, включаючи IV-ту, де пацієнти отримували лише медикаментозну терапію (НПВЗ + Неомідантан).

Так, за рівнем енолазної активності, динаміка на 30-ту добу терапії переважала вихідні значення в середньому в 11,16 (Foredent) та 19,50 (АН-Plus) рази відповідно, що є кращим ніж нейромаркерні значення в IV-ій групі хворих у 2,07 (Foredent) та 1,74 (АН-Plus),  $p < 0,05$ , показники якої, до аналізу змін у V-ій групі були вірогідно ліпшими ніж на тлі традиційного протокольного лікування ЯКТ НАН (II-га та III-тя групи) (табл. 1 та 2).

Аналогічно до енолазної 30-ти денної динаміки у V-ій групі пацієнтів із ЯКТ НАН відбувалась деескалація рівня білку S100, титри якого наприкінці спостереження виявились меншими за вихідні в середньому в 6,16 (Foredent) та 9,42 (АН-Plus) рази ( $p < 0,05$ ). Подібна динаміка за своєю силою переважала величину деескалації рівня досліджуваного ензиму лише за умови терапевтичної тактики ведення хворих із ЯКТ НАН (НПВЗ + Неомідантан (IV-та група)) в середньому в 2,01 (Foredent) та 2,29 рази (АН-Plus),  $p < 0,05$  (табл. 2).

Таким чином, підводячи підсумок нейромаркерних змін при ЯКТ НАН на 30-ту добу спостереження, в залежності від лікувальної тактики можна побудувати наступний варіаційний ряд: ЯКТ НАН + протокольна терапія (II-га група) > ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування (III-га група) > ЯКТ НАН + про-

токольна терапія + Неомідантан (IV-та група) > ЯКТ НАН + протокольне хірургічне та терапевтичне лікування + Неомідантан (V-та група). Порівнюючи його із попередніми строками, наприклад 7-ю або 14-ю добою ЯКТ НАН, відмінностей не виявлено, так і у ці періоди побудовані ряди автентичні між собою. Зміни виявляються при порівнянні абсолютних значень активності та рівнів обраних нейромаркерів (табл. 1, 2). Найбільш потужна динаміка деескалації активності NSE та титрів білку S100, мала місце на 30-ту добу спостереження у V-ій групі пацієнтів із ЯКТ НАН, яким паралельно із хірургічною тактикою проводили медикаментозну терапію у вигляді протизапальних засобів (немесулід) та залучали препарат із нейропротекторною активністю (Неомідантан), (табл. 1, 2). Синхронно до власних експериментальних даних стосовно глибини та ступеню важкості ураження нерву при моделюванні ЯКТ НАН у кролів при використанні різного пломбувального матеріалу Foredent або AN-Plus [3], ми дійшли висновку, що максимальні деструктивно-дегенеративні зміни у морфо-функціональному стані в системі нижній альвеолярний нерв/нейрони трійчастого вузла мають місце при використанні пасти Foredent, яка чинить більш токсичну, порівняно із AN-Plus, дію. Ця теза знайшла своє припущення і в клінічних умовах.

### Список посилань

1. Погоріла, А. В., Шинкарук-Диковицька, М. М. & Ходаківський, О. А. (2016). Скринінг наявності та оцінка величини нейропротекторного ефекту серед деяких препаратів з антиоксидантною дією або модулювальною активністю на формування глутаматної ексайтотоксичності при модельному ятрогенному компресійно-токсичному ураженні нижнього альвеолярного нерва у кролів. *Світ медицини та біології*, 4 (58), 119-123.
2. Політун, А. М. & Значкова, О. А. (2013). Функціональний метод дослідження стану нижнього альвеолярного нерва при ускладненнях ендодонтичного пломбування. *Современная стоматология*, 3, 15-18.
3. Походенько-Чудакова, І. О., Вилькицкая, К. В. & Попова, І. І. (2014). Изменение биохимических показателей сыворотки крови при различных видах комплексного лечения травматического токсического повреждения нижнего альвеолярного нерва в эксперименте. *Вісник проблем біології і медицини*, 2 (108), 89-103.
4. Сирак, С. В. & Будзинский, С. В. (2013). *Хирургическая помощь в амбулаторной стоматологии*. Практическое руководство для врачей-стоматологов, Ставрополь: (б.и.).
5. Тимофеев, А. А. & Весова, Е. П. (2010). Клинико-патологические подходы к классификации поражений в системе тройничного нерва. *Современная стоматология*, 4, 100-101.
6. Ali, Kelec & Cangil, Keskin. (2017). Apical Root Canal Morphology of Mesial Roots of Mandibular First Molar Teeth with Vertucci Type II Configuration by Means of Micro-Computed Tomography. *Journal of Endodontics*, 3 (43), 481-485.
7. Smith, J. H. & Cutrer, F. M. (2011). Numbness matters: A clinical review of trigeminal neuropathy. *Cephalalgia*, 31 (10), 1131-1144.

### References

1. Pohorila, A. V., Shinkaruk-Dykovyt'ska, M. M. & Khodakivskiy, O. A. (2016). Skryninh naiavnosti ta otsinka velychynty

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Порівнюючи нейромаркерну динаміку у групах без нейропротекторної підтримки (II-га та III-тя) та в умовах призначення Неомідантану, можна зробити висновок, що саме останній препарат спричиняє максимально потужну деескалацію, і активності NSE, і титрів білку S100. Отже, Неомідантан проявляє нейропротекторну дію на системі нижній альвеолярний нерв/нейрони трійчастого вузла і його призначення хворим із ЯКТ НАН сприяє збереженню морфо-функціональної цілісності в цій системі, що особливо проявилось на 30-ту добу терапії.

Використані нами в дослідженні нейромаркери (енолаза та білок S100), доречно запропонувати для клінічного використання, наприклад, як додатковий до рентгенологічного обстеження критерій не тільки наявного ЯКТ НАН, а як маркер, що дає змогу кількісно і якісно виявити ступінь та глибину деструктивно-дегенеративного ураження в системі нижній альвеолярний нерв/нейрони трійчастого вузла. По-друге, маючи показники нейромаркерної активності в динаміці, є змога оцінити ефективність терапії ЯКТ НАН. Виявлення критичного періоду максимальних-деструктивних змін на 14-ту добу ЯКТ НАН, дає змогу змоделювати той чи інший вид терапії, відповідно до клінічних умов.

1. neuroprotektornoho efektu cered deiakykh preparativ z antioksydantnoiu diieiu abo moduliuvальноiu aktyvnistiu na formuvannia hlutamatnoi eksaitotoksichnosti pry modelnomu yatrogenomu kompresiiino-toksychnomu urazhenni nyzhnoho alveoliarnoho nerva u kroliiv. [Availability screening and evaluation of the neuroprotective effect of some drugs with antioxidant action or modulatory activity on the formation of glutamate excitotoxicity in the model iatrogenic compression-toxic lesions of the lower alveolar nerve in rabbits]. *Svit medytsyny ta biolohii - World of Medicine and Biology*, 4 (58), 119-123.
2. Politun, A. M. & Znachkova, O. A. (2013). Funktsionalnyi metod doslidzhennia stanu nyzhnoho alveoliarnoho nerva pry uskladnenniakh endodontychnoho plombuvannia. *Sovremennaya stomatologiya - Modern dentistry*, 3, 15-18.
3. Pohodenko-Chudakova, I. O., Vilkickaya, K. V. & Popova, I. I. (2014). Izmenenie biokhimicheskikh pokazatelej syvorotki krovi pri razlichnykh vidakh kompleksnogo lecheniya travmaticheskogo toksicheskogo povrezhdeniya nizhnoho alveolyarnogo nerva v eksperimente. [Change in biochemical parameters of blood serum for various types of complex treatment of traumatic toxic damage of the inferior alveolar nerve in the experiment]. *Visnyk problem biologii i medycyny - Bulletin of Biology and Medicine*, 2 (108), 89-103.
4. Sirak, S. V. & Budzinskij, S. V. (2013). *Hirurgicheskaya pomosh v ambulatornoj stomatologii*. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachej-stomatologov. [Surgical care in outpatient dentistry. Practical guide for dentists]. Stavropol: (b.i.) - Stavropol: (without publishing house).
5. Timofeev, A. A. & Vesova, E. P. (2010). Kliniko-patofiziologicheskie podhody k klassifikacii porazhenij v sisteme trojnichnogo nerva. [Clinico-pathophysiological approaches to the classification of lesions in the trigeminal nerve system]. *Sovremennaya stomatologiya - Modern dentistry*, 4, 100-101.

6. Ali, Kelec & Cangül, Keskin. (2017). Apical Root Canal Morphology of Mesial Roots of Mandibular First Molar Teeth with Vertucci Type II Configuration by Means of Micro-Computed Tomography. *Journal of Endodontics*, 3 (43), 481-485.
7. Smith, J. H. & Cutrer, F. M. (2011). Numbness matters: A clinical review of trigeminal neuropathy. *Cephalalgia*, 31 (10), 1131-1144.

**Погорелая А.В., Ходаковский А.А., Шинкарук-Диковицкая М.М.**  
**ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ НЕЙРОН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭНОЛАЗЫ И ТИТРОВ БЕЛКА S100 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЯТРОГЕННО-КОМПРЕССИОННО-ТОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ НИЖНЕГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКЕ**

**Аннотация.** Оптимизация тактики ведения пациентов с ятрогенно-компрессионно-токсическим поражением нижнего альвеолярного нерва (ЯКТ НАН), является актуальной задачей современной медицины и, стоматологической службы в частности. Решение обозначенной задачи может быть осуществлено путем привлечения к терапевтической тактике нейропротекторных средств с блокировочным действием на чрезмерную активность НМДА-рецепторов. Это может предотвратить дальнейшее поражение нерва и нейронов тройничного узла и возобновить деятельность тех клеток, в результате ишемическо-гипоксического процесса находятся в состоянии гибернации. Цель - провести сравнительную динамическую (в течение 30-ти суток) оценку активности и уровня нейромаркеров (нейрон-специфической энолазы и белка S100) в сыворотке крови пациентов с ятрогенно-компрессионно-токсическим поражением нижнего альвеолярного нерва при различной лечебной тактике, в т.ч. с привлечением к терапии амантадина гидрохлорида. В исследовании принимали участие пациенты мужского пола в возрасте от 20 до 60 лет, без сопутствующей стоматологической патологии с ЯКТ НАН, которое возникло на фоне попадания в нижнечелюстной канал пломбировочного материала Foredent или AH-Plus. На 7-е, 14-е и 30-е сутки патологии в сыворотке крови таких больных осуществляли изоферментные определения активности энолазы и изменения титров белка S100 на фоне различной лечебной тактики, в т.ч. при сочетании стандартных видов терапии с нейропротектором Неомидантаном. Сравнивая нейромаркерную динамику в группах без нейропротекторной поддержки (II-я и III-я) и в условиях назначения Неомидантана, можно сделать заключение, что именно последний препарат вызывает очень мощную деэскалацию, и активности NSE и титров белка S100. Итак, Неомидантан проявляет нейропротекторное действие на систему нижний альвеолярный нерв/нейроны тройничного узла и его назначение больным с ЯКТ НАН способствует сохранению морфо-функциональной целостности в этой системе, особенно проявилось на 30-е сутки терапии. Подводя итог нейромаркерных изменений при ЯКТ НАН на 30-е сутки наблюдения, в зависимости от лечебной тактики можно построить следующий вариационный ряд: ЯКТ НАН + протокольная терапия (II-я группа) > ЯКТ НАН + протокольное хирургическое и терапевтическое лечение (III-я группа) > ЯКТ НАН + протокольная терапия + Неомидантан (IV-я группа) > ЯКТ НАН + протокольное хирургическое и терапевтическое лечение + Неомидантан (V-я группа).  
**Ключевые слова:** ятрогенно-компрессионно-токсическое поражение нижнего альвеолярного нерва, нейропротекция, нейромаркеры, Неомидантан.

**Pogorila A.V., Khodakovsky A.A., Shinkaruk-Dykovytska M.M.**  
**DYNAMIC OF ACTIVITY OF NEURON-SPECIFIC ENOLASE AND TITRES OF PROTEIN S100 IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH IATROGENIC-COMPRESSION-TOXIC LESIONS OF THE LOWER ALVEOLAR NERVE FOR DIFFERENT THERAPEUTIC TACTICS**

**Annotation.** Optimization of the tactics for the patients with iatrogenic-compression-toxic lesions of the lower alveolar nerve (ICT LAN) - is an urgent task of modern medicine and dental service in particular. The solution of the above problem can be achieved by involving neuroprotective agents with a blocking effect on the excessive activity of NMDA receptors in the therapeutic tactics. This can prevent further nerve damage and trigeminal neurons site and restore the activity of the cells due to ischemic-hypoxic process in a state of hibernation. Objective - to conduct a comparative, dynamic (within 30 days) evaluation of the activity and level of neuromarkers (neuron-specific enolase and protein S100) in blood serum of patients with iatrogenic-compression-toxic lesions of the lower alveolar nerve for different therapeutic tactics, including with the addition of amantadine hydrochloride to therapy. The study involved male patients, aged 20 to 60 years, without concomitant dental pathology ICT LAN, which came with overfilling into the mandibular canal fillings material Foredent or AH-Plus. On the 7th, 14th and 30th days of the pathology in the blood serum of such patients, the isozyme determination of the enolase activity and the titration of the S100 protein were performed on the background of different therapeutic tactics, including when combining standard therapy with neuroprotector Neomidantan. Comparing neuromarker dynamics in groups without neuroprotective support (II and III) and in the conditions of appointment of Neomidantan, one can conclude that the last drug causes the most powerful de-escalation and activity of NSE and titers of the S100 protein. Therefore, Neomidantan shows neuroprotective effect on system inferior alveolar nerve/trigeminal neurons site and its function in patients with ICT LAN helps preserve morphological and functional integrity of this system, which is particularly manifested in the 30th day of therapy. Summing up the neuromarkers changes in the ICT LAN on the 30th day of observation, depending on the therapeutic tactic, the following variation series can be constructed: ICT LAN+ protocol therapy (II group) > ICT LAN+ protocol surgical and therapeutic treatment (III group) > ICT LAN + protocol therapy + Neomidantan (IV) > ICT LAN + protocol surgical and therapeutic treatment + Neomidantan (V group).  
**Keywords:** iatrogenic-compression-toxic lesions of the lower alveolar nerve, neuroprotection, neuromarkers, Neomidantan.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-23

УДК: 618.62-008.221:618.3+618.56:616.62-008.22:616-071

## ОСНОВНІ ЧИННИКИ РИЗИКУ МАНІФЕСТАЦІЇ СИМПТОМІВ НЕТРИМАННЯ СЕЧІ У ЖІНОК ФЕРТИЛЬНОГО ВІКУ ІЗ СИНДРОМОМ ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА

Костюк І.Ю.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: iren.kostjuk@gmail.com

Статтю отримано 27 грудня 2017 р.; прийнято до друку 26 лютого 2018 р.

**Анотація.** Оскільки багато чинників можуть впливати на прояв порушень сечовипускання у конкретної жінки в різні періоди життя, деякі з них можуть викликати нетримання сечі, вплинути на вибір методу і успіх в лікуванні. Синдром гіперактивного сечового міхура є, окрім медичної, серйозною соціально-економічною проблемою і призводить до соціальної дезадаптації особистості. Мета дослідження - виявлення предикторів розвитку синдрому гіперактивного сечового міхура у вагітних жінок різних вікових груп на різних етапах вагітності. Було обстежено 75 вагітних з синдромом гіперактивного сечового міхура, що склали основну групу дослідження, і 60 практично здорових вагітних з відсутністю будь-яких проявів нетримання сечі (контрольна група) в терміні гестації 12 тижнів. З'ясовано, що в загальній групі жінок з ГАСМ переважали працюючі, із задовільними та незадовільними економічними умовами. Серед професійних шкідливостей 61,3% вагітних відмітили постійні фізичні навантаження, вимушене відстрочення акту сечовипускання (44%), тривале ортостатичне положення тіла (20,0%), а також значні фізичні навантаження (29,3%). Було встановлено, що серед хворих вагітних більше екстрагенітальної патології, майже всі жінки палять (93,3%) та вживають досить часто алкогольні напої (89,3%), до того ж стаж куріння набагато більший, в порівнянні з заздими курцями практично здорових жінок. Виявлено, що в групі ГАСМ переважають незадовільні сімейні відносини (58,7%), внаслідок чого більше одиноких жінок. Переважна більшість жінок з ГАСМ починають статеве життя до 14 років та мають більше 4 статевих партнерів, що в поєднанні з контрацепцією у виді перерваного статевих акту спричиняє збільшення III та IV ступеню чистоти піхви, а також виникнення у жінок з ГАСМ більшої кількості бактеріальних вагінозів та захворювань, що передаються статевим шляхом. Було встановлено що у основній групі переважають усі показники спадкового анамнезу, порівняно з основною групою. У загальній групі більшість вагітних пов'язувала виникнення ГАСМ з вагітністю та пологами (40%), великою масою плода (18,3%); 14,7% жінок вважали причиною порушення сечовипускання стреси, перенесені в період місячних та вагітності; у 13,7% нетримання сечі з'явилося після зміни статевих партнерів, а також після початку статевих актів (13,3%). Отримані результати досліджень свідчать про те, що обстеження таких захворювань, як синдром гіперактивного сечового міхура, вимагає комплексного підходу шляхом ретельного збору соціально-економічного стану, стилю і якості життя, екстрагенітальних захворювань, сімейного, акушерсько-гінекологічного та спадкового анамнезу, а також статевої функції жінки в репродуктивному періоді.

**Ключові слова:** порушення сечовипускання, нетримання сечі, гіперактивний сечовий міхур, вагітність.

### Вступ

Незважаючи на цілковиту фізіологічність, у житті жінки гравідарний період та пологи можуть спричинити досить неприємні наслідки, оскільки дані процеси можуть стати пусковим механізмом в маніфестації різноманітних патологічних станів та захворювань інших органів, які досить часто можуть сприяти зниженню якості життя [1, 2, 12]. Серед таких порушень не останнє місце займають проблеми порушення сечовипускання (ПС).

Досить довго вважали, що розвиток нетримання сечі (НС) у жінок тісно пов'язаний з віковими змінами, які відбуваються в сечостатевій та деяких інших системах переважно в періоді клімактерію. Однак, згідно даних проспективного зарубіжного дослідження, присвяченого нетриманню сечі, кожна 5-а європейська жінка репродуктивного віку страждає на різні види порушень сечовипускання (Prospective Urinary Incontinence Research- PUIRE, 2009)

Остаточо незрозуміло і зараз, вагітність чи розродження сприяє розвитку нетримання сечі в подальшому [1, 4].

Літературні дані з проблеми ПС досить суперечливі щодо раціональних методів діагностики та ефективності

методів консервативного лікування нетримання сечі [1, 2, 4, 5, 6, 13]. Відсутність індивідуального підходу, а також неможливість хірургічної корекції НС у жінок фертильного віку не дають змоги створити та впровадити в практику чіткі алгоритми діагностики та менеджменту проблеми порушень сечовипускання.

Провівши аналіз доступної нам літератури необхідно відмітити, що показники захворюваності та поширення порушень сечовипускання достатньо освітлені, як у роботах американських, так і у європейських науковців [3, 4, 6, 13]. Деяко менше інформації можна знайти в працях країн пострадянського простору [1, 2].

Вітчизняні наукові дослідження в переважній більшості спрямовані на впровадження лікувально-діагностичних алгоритмів саме стресового нетримання сечі у жінок клімактеричного періоду. Однак, узагальнені та дані, за якими можна було б прогнозувати ризик розвитку нетримання сечі у гравідарному та в післяпологовому періодах, нам знайти не вдалося. Багато аспектів даної проблеми залишаються предметом дискусій, що

унемоżliвлює виділити групи ризику пацієнок з порушеннями сечовипускання.

Зверненість жінок з ПС за спеціалізованою допомогою залишається досить низькою з різних причин, які висвітлені в багатьох літературних джерелах [1, 2, 9, 11]. Проте, ми вирішили дослідити, з яких причин вагітні жінки з клінічними проявами різних порушень сечовипускання та, власне, синдрому гіперактивного сечового міхура (жінки, які сформували основну групу), не зверталися до спеціалістів за медичною допомогою чи, принаймні, консультацією.

Вік пацієнтки, спосіб життя та соціально-побутові умови, індекс маси тіла, екстрагенітальна патологія, акушерський та урогінекологічний статус, а також генетична схильність відіграють важливу роль у розвитку порушень урогенітального тракту [1, 9, 12, 13].

Суперечливі літературні дані щодо ефективності методів консервативного лікування ПС, а також неможливість хірургічної корекції нетримання сечі у жінок фертильного віку, не дають змогу створити та впровадити в практику чіткі алгоритми, діагностики та менеджменту проблеми порушення сечовипускання [1, 3, 5, 10]. Недостатня ефективність методів консервативного лікування ПС у вагітних жінок і неможливість оперативної корекції ПС для жінок після пологів та протипокази до використання будь якого медикаментозного лікування під час вагітності, роблять особливо актуальним вдосконалення заходів профілактики та впровадження поведінкової терапії у вагітних [1, 10].

На підставі виявлення синдрому гіперактивного сечового міхура (ГАСМ) серед жінок репродуктивного віку внаслідок маніфестації симптомів ПС протягом гравідарного періоду та після пологів було обрано за мету даного дослідження - вивчити особливості клінічного перебігу даного синдрому у вагітних жінок різних соматотипів на основі визначення предикторів розвитку синдрому гіперактивного сечового міхура.

## Матеріали та методи

Під час виконання даного дослідження були дотримані етичні норми, детально викладені у діючій редакції Хельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Гонконг, 1989 р. Усі жінки були заздалегідь поінформовані про запланований обсяг досліджень та дали згоду на їх проведення.

Відповідно до мети дослідження за допомогою анкети-опитувальника було опитано близько 1,5 тисячі вагітних жінок на предмет наявності скарг на порушення сечовипускання будь-якого типу.

Клінічне обстеження пацієнок проводили за спеціально розробленою анкетною, яка включала перш за все детальний збір анамнестичних даних: перенесені захворювання, генетична детермінація, соціально-побутові умови, умови праці, сексуальну, менструальну та репродуктивну функцію. Після аналізу додаткового урологічного опитувальника (ДРИП-тест), в ході перебігу

вагітності, пологів та післяпологового періоду, відповідно до критеріїв виключення було відібрано 75 вагітних з клінічними ознаками ГАСМ, які сформували основну групу. Контрольну групу склали 60 практично здорових вагітних жінок, які не мали порушень сечовипускання під час вагітності та після пологів. Усі показники порівнювалися між загальними групами хворих та здорових вагітних, а також між віковими групами - до 25 років, 26-35 років та старше 35 років.

Усім пацієнткам було проведено поетапне комплексне діагностичне обстеження, що включало спеціальні методи: щоденники сечовипускання, лабораторні, соннографічні, антропометричні, а також загально клінічні дослідження (збір скарг, акушерського, гінекологічного, соматичного, спадкового анамнезу, загальний огляд,) дані яких представлені в статі.

## Результати. Обговорення

Пацієнтки обох груп перебували в репродуктивному періоді віком від 21 до 42 років. Середній вік у групі практично здорових жінок був дещо нижчим (29,43±6,5 р.) у порівнянні з даним показником серед вагітних з ГАСМ (33,56±7,1 р.) ( $p > 0,05$ ).

При вивченні соціального статусу обстежених жінок було виявлено 54,7% працюючих, 36% домогосподарок та 9,3% студентів у загальній групі хворих жінок на ГАСМ, однак суттєвих розбіжностей між двома групами не виявлено.

Щодо матеріальної забезпеченості сім'ї у групі практично здорових жінок переважають добрі (46,7%) та задовільні матеріально-економічні умови (54,7%) в загальній групі хворих жінок на ГАСМ ( $p < 0,001$ ). Також виявлено тенденцію ( $p = 0,059$ ) до переважання в загальній групі хворих сімей з незадовільними матеріально-економічними умовами (26,7%).

Умови праці та професійні шкідливості відіграють важливу роль у формуванні й розвитку різноманітних захворювань [1, 7, 8, 13]. Майже всі жінки основної групи загалом скаржилися на важкі умови праці через вимушене відстрочення акту сечовипускання у 44% випадків, тривале ортостатичне положення тіла (20,0%), а також значні фізичні навантаження (29,3%). Для порівняння, 61,7% жінок групи контролю загалом не мали професійних шкідливостей взагалі. У зв'язку з великою кількістю жінок, що відмічали фізичні навантаження, було вирішено детальніше опрацювати дану інформацію. Більшість жінок основної групи (61,3%) загалом мали постійні фізичні навантаження в порівнянні з вагітними контрольної групи (6,7%).

У структурі екстрагенітальної патології в загальній групі хворих на ГАСМ, переважає відсоток захворювань шлунково-кишкового тракту (20%), метаболічний синдром наявний у 13,3%, НДЦ по гіпертонічному типу - у 8%, алергічні реакції - у 6,7%, патологія дихальної системи та НДЦ по гіпотонічному типу - по 4%, а також патологія серцево-судинної системи у 1,3% вагітних. У 42,7% вагітних основної групи відсутні будь-які захворювання.

За даними багатьох дослідників, шкідливі звички негативно впливають на розвиток та прогресування порушень сечовипускання. Як відомо, паління, прийом алкогольних та слабоалкогольних напоїв (окрім пива), газовані (типу фанта, кола) та кофеїн-вмісні напої (кава) спричиняють розвиток ПС [9, 13]. Тому ми вирішили перевірити ці дані власними дослідженнями.

При аналізі показників куріння було встановлено достовірно ( $p < 0,001$ ) менші значення усіх показників загалом у здорових жінок у порівнянні з загальною групою хворих на ГАСМ вагітних. Серед 93,3% жінок основної групи загалом, що палять, переважали жінки, які палять щодня (41,3%) та часто (24%).

Стаж куріння у хворих вагітних достовірно ( $p < 0,001$ ) більший порівняно з практично здоровими жінками у усіх вікових групах.

Щодо показників вживання кави, щодня п'ють каву 72% хворих на ГАСМ жінок та 6,7% практично здорових вагітних, які вживають каву дуже рідко (46,7 %) у порівнянні з основною групою вагітних (6,7%).

При порівнянні показників вживання газованих напоїв суттєвих відмінностей виявлено не було. Загалом більшість жінок основної групи вживають алкоголь часто (42,7%) та щоденно (10,7%), а здорові вагітні часто випивають у 3,3% випадків ( $p < 0,001$ ), що є підтвердженням світових даних [9, 11].

Аналіз показників сімейного стану свідчить, що в загальних групах хворих та практично здорових жінок переважна більшість вагітних - 65% та 46,7% - знаходилася в шлюбі ( $p < 0,05$ ). Однак серед хворих жінок набагато більше одиноких (36%) у порівнянні з практично здоровими (6,7%). При порівнянні даного показника в різних вікових групах, виявлено, що відсоток заміжніх зі зростанням віку зменшується. Натомість збільшується кількість одиноких, які залишаються на самоті зі своєю проблемою.

В основній групі домінують незадовільні відносини (58,7%) на відміну від групи контролю (70%), де відносини між членами сім'ї хороші ( $p < 0,001$ ).

При аналізі показників менструальної функції достовірно значущих показників чи тенденцій розбіжностей величин між здоровими та хворими жінками загалом та між різними віковими групами не виявлено.

Для оцінки соціальних аспектів поведінки обстежуваних пацієнток був проведений аналіз особливостей статевих життів в клінічних групах.

Щодо характеристики сексуальної функції жінок досліджуваних груп, переважний вік початку статевих життів жінками обох груп становив 14-17 років, однак у загальній групі хворих жінок значення даного показника (70,7%) достовірно ( $p < 0,001$ ) більше порівняно з 51,7% практично здорових жінок. До 14 років почали статеве життя 27,7% хворих та 17% здорових вагітних. Показник початку статевих життів після 18 років у групі практично здорових вагітних загалом становить 31,3%, порівняно з 2,7% у хворих на ГАСМ.

З метою оцінки інтенсивності статевих життів була проаналізована кількість статевих партнерів. Загальна кількість статевих партнерів жінок основної групи варіювала від 1 до 8, в той час як число статевих партнерів групи контролю - від 1 до 3 ( $p < 0,001$ ). У більшості пацієнток основної групи загальне число статевих партнерів було більше 4. Жінки групи контролю засвідчили про наявність 2-3 статевих партнерів протягом життя.

При порівнянні показників відношення до статевих актів в основній групі переважає сумнівне (68,7%) та негативне (11,3%) відношення до статевих життів. Було виявлено достовірне ( $p < 0,001$ ) переважання позитивного ставлення до coitus у загальній групі здорових вагітних (85,0%) у порівнянні з 20 % у загальній групі хворих жінок. Виявлено тенденцію до збільшення показника негативного відношення до статевих актів з віком, що знайшло підтвердження в зарубіжних джерелах [9, 10, 11, 12].

У зв'язку з великим відсотком вагітних, які мали сумнівне та негативне відношення до статевих актів, було вирішено більш детально опрацювати причини такого рішення. Жінки пояснювали це браком часу, скаргами на погане самопочуття та місячні, переважною на роботі та навчанні, дискомфортом під час актів, страхом мимовільного сечовипускання. Так, якщо здорові жінки не мають часу на статеве життя у 10% випадків, погане самопочуття у 3,3% та деякий дискомфорт під час coitus у 1,7% випадків, то 66,7% хворих жінок уникає coitus через страх мимовільного сечовипускання, порівняно з абсолютною відсутністю такої проблеми у здорових жінок (з віком даний показник збільшується) та дискомфортом під час статевих актів (24%) ( $p < 0,001$ ).

При аналізі показників контрацептивних засобів було встановлено, що бар'єрними методами користувалися 10% жінок з гіперактивним сечовим міхуром, 26,7% жінок використовували комбіновані оральні контрацептиви, внутрішньоматкову контрацепцію застосовували 18,7% хворих жінок. Жінки групи контролю віддавали перевагу використанню бар'єрних методів (41,7%) та комбінованих оральних контрацептивів (31,7%) та у 5% - ВМК.

Для більш повної оцінки сексуальної активності жінок було вирішено дослідити показники інтенсивності статевих життів обох груп різного віку. В анкеті-опитувальнику жінкам було запропоновано встановити кількість статевих актів за різні проміжки часу. Загалом у жінок з ГАСМ відсутні показники високої сексуальної активності (3-5 разів на тиждень) порівняно з загальною групою здорових вагітних (36,7%); достовірно ( $p < 0,01$ ) менші значення показників середньої сексуальної активності (2 рази на тиждень (5,3 %)) у загальній групі жінок з ГАСМ порівняно з контрольною групою вагітних загалом. У загальній групі жінок з ГАСМ переважають вагітні, які мають статеві зносини 3 рази на 6 місяців і рідше (48,0%), а також 3 рази на місяць (46,7%) з тенденцією до погіршення сексуальної активності з віком.

При порівнянні репродуктивного навантаження встановлено достовірно ( $p < 0,001$ ) більші значення показ-

ників 5-8 вагітностей у загальній групі (54,0%) та у вікових групах 26-35 років (56,9%) та старше 35 років (52,9%) жінок з ГАСМ порівняно з цими ж групами здорових жінок. Щодо жінок контрольної групи, переважна більшість - 83,3% вагітніли 2-4 рази, що достовірно більше, ніж у жінок з ГАСМ (42%).

Проаналізувавши показник кількості пологів, більші значення показників III та IV і більше пологів виявлено у загальній групі (42,7% та 17,3% відповідно) та у інших вікових групах жінок з ГАСМ порівняно з цими ж групами здорових жінок ( $p < 0,01$ ). Також виявлено достовірно більші значення показників I ( $p < 0,01$ ) та II ( $p < 0,05$ ) пологів у загальній групі (8,0 % та 32,0 % відповідно) та у інших вікових групах жінок з ГАСМ порівняно з цими ж групами здорових жінок.

При порівнянні виду розродження відсоток пологів через природні статеві шляхи переважав у загальній групі (88%) та у віковій групі з 26 до 35 років (89,8 %) серед жінок з ГАСМ, порівняно з цими ж групами здорових жінок. Щодо показника кесарського розтину, було виявлено достовірно ( $p < 0,01$ ) менші значення показників оперативного розродження у загальній групі (12%) та у віковій групі з 26 до 35 років (10,2%) жінок з ГАСМ порівняно з показниками здорових жінок даних груп.

Індукція пологів за допомогою простагландинів E2 (окрім гелевої форми) відносно рідко використовується в акушерській практиці. У нашому дослідженні встановлено достовірно ( $p < 0,001$ ) більші значення даного показника у групі хворих на ГАСМ загалом (33,3%) та різних вікових груп в порівнянні з контрольною групою.

Порівнюючи вагу дітей при народженні встановлено достовірно ( $p < 0,001$ ) більші значення даного показника в загальній групі жінок з ГАСМ ( $3542 \pm 368$  г), в порівнянні з контрольною групою ( $3026 \pm 439$  г). При аналізі даного показника у групі жінок з ГАСМ було виявлено тенденцію ( $p = 0,072$ ) до більших значень ваги дітей у групі до 25 років ( $3579 \pm 580$  г) порівняно з віковими групами 26-35 років ( $3535 \pm 367$  г) та серед жінок за 35 років ( $3540 \pm 233$  г). У переважній більшості серед практично здорових (71,7%) та хворих на ГАСМ жінок (58,7%) діти народжувалися з масою 3000-3999 грамів.

Усі жінки основної групи переносили різного роду внутрішньоматкові інвазивні процедури, усі показники яких більші, ніж у групі порівняння. Так, у жінок з ГАСМ мануальна вакуум-аспірація проводилася у 50,7%, діагностичне вишкрібання порожнини матки - у 32 %, внутрішньоматкова контрацепція - у 17,3% випадків.

За частотою поширеності порушень біоценозу піхви у загальній групі вагітних жінок з ГАСМ домінуючу роль займає бактеріальний вагіноз (58,7%) в порівнянні з 3,3% у здорових вагітних; на 2 місці - кандидоз (33,3%) в порівнянні з 8,3% серед здорових вагітних ( $p < 0,05$ ). Також у 8% вагітних основної групи діагностовано хламідіоз. Серед вагітних контрольної групи, жінки з хламідіозом відсутні ( $p < 0,05$ ).

При обов'язковому проведенні бактеріоскопічного

та бактеріологічного обстеження піхвового вмісту жінок з ГАСМ було встановлено, що патогенна та умовно патогенна флора виділена у 86,7% вагітних у порівнянні з 13,3% у практично здорових жінок ( $p < 0,001$ ). У жінок з ГАСМ IV ступінь чистоти було встановлено 20 %, у контрольній групі жінок з цим ступенем чистоти немає.

Обтяжений спадковий анамнез підтверджує генетичну схильність до розвитку багатьох захворювань. Загалом у 88,3% практично здорових жінок спадковий анамнез не обтяжений, в порівнянні з 29,3% жінок з ГАСМ. У 70,7% жінок основної групи та у 11,7% практично здорових вагітних було виявлено втрати сечі невідомого ґенезу, пролапс тазових органів та СНС ( $p < 0,001$ ).

Тривалість клінічних проявів вагітних з ГАСМ загальної групи становила в середньому  $2,619 \pm 1,289$  р., що не дуже відрізнялося від величин даного показника у різних вікових групи, за виключенням жінок, старше 35 років ( $3,176 \pm 1,211$  р.).

У ході бесіди також було приділено увагу суб'єктивній оцінці причини захворювання. Основні причини захворювання на думку вагітних: настання менархе, початок статевого життя, зміна статевого партнера, перенесені стресові ситуації, вагітність та пологи, а також велика маса плода. Так, у загальній групі переважна більшість вагітних пов'язувала виникнення ГАСМ з вагітністю та пологами (40%) та великою масою плода (18,3%); 14,7% жінок вважали причиною порушення сечовипускання стреси, перенесені в період місячних та вагітності; у 13,7% нетримання сечі з'явилося після зміни статевого партнера, а також після початку статевого життя (13,3%).

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Виявлені особливості клінічної характеристики обстежених груп свідчать про те, що професійні шкідливості, зокрема вимушене відстрочення акту сечовипускання, тривале ортостатичне положення тіла та постійні фізичні навантаження, сприяють розвитку порушень сечовипускання та, власне, гіперактивного сечового міхура.

2. На нашу думку, саме через погані матеріально-економічні умови жіноче населення не може дозволити собі працювати на роботі з меншими шкідливостями, або ж не працювати за станом здоров'я взагалі та користуватися якісною контрацепцією для ефективного планування сім'ї. Також встановлено, що з віком, відношення до статевого акту погіршується.

3. Складається враження, що заміжні жінки здоровіші за одиноких, однак, в даному випадку, саме хвороба своїми клінічними проявами впливає на сімейні відносини, руйнуючи їх зменшенням сексуальної активності внаслідок негативного ставлення до статевого акту.

4. Шкідливі звички - куріння та зловживання каваю - негативно впливають на виникнення синдрому гіперактивного сечового міхура.

5. Обтяжений спадковий анамнез, деякі акушерські

особливості (пологи та особливо індукція пологів за допомогою простагландинів E2, плоди масою більше 3500 г) та обтяжений гінекологічний анамнез сприяють розвитку гіперактивного сечового міхура.

Отримані результати необхідно враховувати в розробці алгоритму діагностики синдрому гіперактивного сечового міхура у жінок під час вагітності та після по-

логів і при створенні критеріїв для виявлення груп ризику серед жіночого населення репродуктивного віку на етапі прегравідарної підготовки з метою профілактики розвитку синдрому гіперактивного сечового міхура під час вагітності та після пологів, а також зменшення клінічних проявів і ступеню важкості даного синдрому серед жіночої популяції в подальшому.

### Список посилань

1. Аполихина, И. А., Лопатина, Т. В., Павлович, С. В., Махмеджанова, Ф. Н., Тетерина, Т. А. & Ромих, В. В. (2012). *Гиперактивный мочевой пузырь у женщин: учебное пособие*. Москва: ООО "Компания БОРГЕС".
2. Неймарк, А. И., Неймарк, Б. А. & Кондратьева, Ю. С. (2010). *Дизурический синдром у женщин. Диагностика и лечение: руководство*. Москва: ГЭОТАР-Медиа.
3. Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M., Griffiths, D., Rosier, P., Ulmsten, U. ... Wein, A. (2002). The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourological Urodyninamic*, 21 (2), 167-178. <https://doi.org/10.1002/nau.10052>
4. Abrams, P., Blaivas, J. G., Stanton, S. L. & Andersen, J. T. (1990). The standardisation of terminology of lower urinary tract function recommended by International Continence Society. *International Urogynecological Journal*, 1, 45.
5. Andersson, K. E. & Wein, A. J. (2004). Pharmacology of the urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacology review*, 56, 581-631. DOI: 10.1124/pr.56.4.4.
6. Khasriya, R. K., Ismail, S., Wilson, M. & Malonee-Lee, J. (2011). A new aetiology for OAB: intracellular bacterial colonization of urothelial cells. *International Journal of Urogynecology*, 22 (1), 141-142. Retrieved from <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:RH1XAsQ81qEJ:https://www.ics.org/Abstracts/Publish/106/000438.pdf+&cd=3&hl=ru&ct=clnk&gl=ua&client=firefox-b-ab>.
7. Xiaolin, Y., Tianwen, H. & Ying, L. (2012). Association of Toll-like receptor 4 gene polymorphism and expression with urinary tract infection types in adults. *PLoS ONE*, 5 (12). Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014223>.
8. Coyne, K. S., Margolis, M. K., Brewster-Jordan, J. Sutherland, S. E., Bavendam, T. & Rogers, R. G. (2007). Evaluation the impact of overactive bladder on sexual health in women: what is relevant? *The Journal of Sexual Medicine*, 4 (1), 124-136. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00315.x.
9. Felde, G., Bjelland, I. & Hunskaar, S. (2012). Anxiety and depression associated with incontinence in middle - aged women: a large Norwegian cross - sectional study. *International Urogynecology Journal*, 23 (3), 299-306. doi: 10.1007/s00192-011-1564-3.
10. Hopkins, W. J., Uehling, D. T. & Wargovski, D. S. (1999). Evaluation of a familial predisposition to recurrent urinary tract infections in women. *American Journal of Medical Genetics*, 83, 422-424. Retrieved from [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990423\)83:5<422::AID-AJMG16>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990423)83:5<422::AID-AJMG16>3.0.CO;2-1).
11. Sako, T., Inoue, M., Watanabe, T., Ishii, A., Yokoyama, T. & Kumon, H. (2011). Impact of overactive bladder and lower urinary tract symptoms on sexual health in Japanese women. *International Journal of Urogynecology*, 22 (2), 165-9. doi: 10.1007/s00192-010-1250-x.
12. Melville, J. L., Delaney, K., Newton, K. & Katon, W (2005). Incontinence severity and major depression in incontinent women. *Obstetrics and gynecology*, 106 (3), 585-592. DOI: 10.1097/01.AOG.0000173985.39533.37.
13. Teleman, P. M., Lidfeldt, J., Nerbrand, C., Samsioe, G. &

Mattiasson, A. (2004). Overactive bladder: prevalence, risk factors and relation to stress incontinence in middle-aged women. *BJOG*, 111 (6), 600-4. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2004.00137.x.

### References

1. Apolihina, I. A., Lopatina, T. V., Pavlovich, S.V., Mahmedzhanova, F. N., Teterina, T. A. & Romih, V. V. (2012). *Giperaktivnyj mochevoj puzyr' u zhenshhin: uchebnoe posobie. [Hyperactive bladder in women: a study guide]*. Moskva: ООО "Компания БОРГЕС" - Moscow: LLC "BORGES Company".
2. Nejmark, A. I., Nejmark, B. A. & Kondrat'eva, Ju. S. (2010). *Dizuricheskiy sindrom u zhenshhin. Diagnostika i lechenie: rukovodstvo. [Dysuric syndrome in women. Diagnosis and treatment: a guide]*. Moskva: GJeOTAR-Media - Moscow: GEOTAR-Media.
3. Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M., Griffiths, D., Rosier, P., Ulmsten, U. ... Wein, A. (2002). The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourological Urodyninamic*, 21 (2), 167-178. <https://doi.org/10.1002/nau.10052>
4. Abrams, P., Blaivas, J. G., Stanton, S. L. & Andersen, J. T. (1990). The standardisation of terminology of lower urinary tract function recommended by International Continence Society. *International Urogynecological Journal*, 1, 45.
5. Andersson, K. E. & Wein, A. J. (2004). Pharmacology of the urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacology review*, 56, 581-631. DOI: 10.1124/pr.56.4.4.
6. Khasriya, R. K., Ismail, S., Wilson, M. & Malonee-Lee, J. (2011). A new aetiology for OAB: intracellular bacterial colonization of urothelial cells. *International Journal of Urogynecology*, 22 (1), 141-142. Retrieved from <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:RH1XAsQ81qEJ:https://www.ics.org/Abstracts/Publish/106/000438.pdf+&cd=3&hl=ru&ct=clnk&gl=ua&client=firefox-b-ab>.
7. Xiaolin, Y., Tianwen, H. & Ying, L. (2012). Association of Toll-like receptor 4 gene polymorphism and expression with urinary tract infection types in adults. *PLoS ONE*, 5 (12). Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014223>.
8. Coyne, K. S., Margolis, M. K., Brewster-Jordan, J. Sutherland, S. E., Bavendam, T. & Rogers, R. G. (2007). Evaluation the impact of overactive bladder on sexual health in women: what is relevant? *The Journal of Sexual Medicine*, 4 (1), 124-136. doi: 10.1111/j.1743-6109.2006.00315.x.
9. Felde, G., Bjelland, I. & Hunskaar, S. (2012). Anxiety and depression associated with incontinence in middle - aged women: a large Norwegian cross - sectional study. *International Urogynecology Journal*, 23 (3), 299-306. doi: 10.1007/s00192-011-1564-3.
10. Hopkins, W. J., Uehling, D. T. & Wargovski, D. S. (1999). Evaluation of a familial predisposition to recurrent urinary tract infections in women. *American Journal of Medical Genetics*, 83, 422-424. Retrieved from [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990423\)83:5<422::AID-AJMG16>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990423)83:5<422::AID-AJMG16>3.0.CO;2-1).
11. Sako, T., Inoue, M., Watanabe, T., Ishii, A., Yokoyama, T. &



- Kumon, H. (2011). Impact of overactive bladder and lower urinary tract symptoms on sexual health in Japanese women. *International Journal of Urogynecology*, 22 (2), 165-9. doi: 10.1007/s00192-010-1250-x.
12. Melville, J. L., Delaney, K., Newton, K. & Katon, W (2005). Incontinence severity and major depression in incontinent women. *Obstetrics and gynecology*, 106 (3), 585-592. DOI: 10.1097/01.AOG.0000173985.39533.37.
13. Telemann, P. M., Lidfeldt, J., Nerbrand, C., Samsioe, G. & Mattiasson, A. (2004). Overactive bladder: prevalence, risk factors and relation to stress incontinence in middle-aged women. *BJOG*, 111 (6), 600-4. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2004.00137.x.

**Костюк І.Ю.**

#### **ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА МАНИФЕСТАЦИИ СИМПТОМОВ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

**Аннотация.** Поскольку многие факторы могут влиять на проявление нарушений мочеиспускания у конкретной женщины в различные периоды жизни, некоторые из них могут вызвать недержание мочи, повлиять на выбор метода и успех лечения. Синдром гиперактивного мочевого пузыря является, помимо медицинской, серьезной социально-экономической проблемой и приводит к социальной дезадаптации личности. Цель исследования состояла в выявлении предикторов (провоцирующих, способствующих факторов или факторов риска) развития синдрома гиперактивного мочевого пузыря у беременных женщин разных возрастных групп на ранних этапах беременности. Было обследовано 75 беременных с синдромом гиперактивного мочевого пузыря (основная группа) и 60 практически здоровых беременных с отсутствием каких либо проявлений недержания мочи (контрольная группа) в сроке гестации 12 недель. Установлено, что в общей группе женщин с ГАМП преобладали работающие, с удовлетворительными и неудовлетворительными экономическими условиями. Среди профессиональных вредностей 61,3% беременных заметили постоянные физические нагрузки, вынужденное отсрочки акта мочеиспускания (44%), длительное ортостатическое положение тела (20,0%), а также значительные физические нагрузки (29,3%). Было установлено, что среди больных беременных больше экстрагенитальной патологии, почти все женщины курят (93,3%) и принимают достаточно часто алкогольные напитки (89,3%), к тому же стаж курения гораздо больше, по сравнению с заядлых курильщиц практически здоровых женщин. Выявлено, что в группе ГАМП преобладают неудовлетворительные семейные отношения (58,7%), в результате чего более одиноких женщин. Подавляющее большинство женщин с ГАМП начинают половую жизнь до 14 лет и имеют более 4 половых партнеров, в сочетании с контрацепцией в виде прерванного полового акта приводит к увеличению III и IV степени чистоты влагалища, а также возникновению у женщин с ГАМП большего количества бактериальных вагинозов и заболеваний, передаваемых половым путем. Было установлено, что в основной группе преобладают все показатели наследственного анамнеза по сравнению с основной группой. В общей группе большинство беременных связывала возникновение ГАМП по беременности и родам (40%), большой массой плода (18,3%); 14,7% женщин считали причиной нарушения мочеиспускания стрессы, перенесенные в период месячных и беременности; в 13,7% недержание мочи появилось после смены полового партнера, а также после начала половой жизни (13,3%). Полученные результаты исследований свидетельствуют о том, что обследование таких заболеваний, как синдром гиперактивного мочевого пузыря, требует комплексного подхода путем тщательного сбора социально-экономического состояния, стиля и качества жизни, экстрагенитальных заболеваний, семейного, акушерско-гинекологического и наследственного анамнеза, а также половой функции женщины в репродуктивном периоде.

**Ключевые слова:** нарушения мочеиспускания, недержание мочи, гиперактивный мочевой пузырь, беременность.

**Kostjuk I.Y.**

#### **MAIN RISK FACTORS SYMPTOMS OF MANIFESTATION OF URINARY INCONTINENCE IN CHILDBEARING AGE WOMEN WITH OVERACTIVE BLADDER SYNDROME**

**Annotation.** Since many factors can affect the manifestation of urinary disorders in a particular woman at different periods of life, some of them can cause urinary incontinence, affect the choice of method and the success of treatment. Syndrome of a hyperactive bladder is, in addition to medical, a serious socio-economic problem and leads to social disadaptation of the individual. The aim of research was to identify predictors (provoking, contributing factors or risk factors) of hyperactive urinary bladder syndrome in pregnant women of different age groups in early stages of pregnancy. A total of 75 pregnant women with a hyperactive bladder syndrome (the main group) and 60 practically healthy pregnant women with no incontinence (control group) at the gestation period of 12 weeks were examined. It was determined that in the general group of women with hyperactive urinary bladder the working, with satisfactory and unsatisfactory economic conditions prevailed. Among occupational hazards, 61,3% of pregnant women noted permanent physical activity, forced delay in urination (44%), prolonged orthostatic body position (20,0%), and significant physical activity (29,3 %). It was found that among pregnant women more extragenital pathology, almost all women smoke (93,3%) and drink alcohol often enough (89,3 %), besides the length of smoking is much larger, compared with the swearing smokers of practically healthy women. It was found that in the hyperactive bladder group, unsatisfactory family relationships (58,7%) predominate, resulting in more single women. The overwhelming majority of women with hyperactive urinary bladder begin their sexual life up to 14 years old and have more than 4 sexual partners, which, in combination with contraception in the form of interrupted sexual intercourse, leads to an increase in the third and fourth degree of vaginal purity, as well as the appearance of more bacterial vaginosis and diseases in women with hyperactive urinary bladder, sexually transmitted infections. It was established that in the main group all the indicators of anesthetic history prevail in comparison with the main group. In the general group, the majority of pregnant women associated with the emergence of hyperactive bladder with pregnancy and childbirth (40%), a large weight of the fetus (18,3%); 14,7% of women were considered to be the reason for motility disorders, which were postponed during the lunar and gestational periods; 13.7% of urinary incontinence appeared after a change in sexual partner, and also after sexual intercourse (13,3%). The results of the research indicate that a survey of diseases such as hyperactive bladder syndrome requires a comprehensive approach by carefully collecting the socioeconomic status, style and quality of life, extragenital diseases, family, obstetric-gynecological and hereditary history, as well as sexual function women in the reproductive period.

**Keywords:** urination disorders, urinary incontinence, overactive bladder, pregnancy.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-24

УДК: 618.25-06:618.39-084

## ПРОФІЛАКТИКА ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ ПРИ БАГАТОПЛІДНІЙ ВАГІТНОСТІ

Ткаченко А.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112)

Відповідальний за листування:  
e-mail: perinatolog@gmail.com

Статтю отримано 1 грудня 2017 р.; прийнято до друку 10 січня 2018 р.

**Анотація.** Мета дослідження - вивчити ефективність корекції ІЦН за допомогою акушерського песарію при багатоплідній вагітності, у жінок з неплідністю, вилікуваною за допомогою ДРТ. 30 вагітних з неплідністю в анамнезі, вилікуваною шляхом ДРТ, з дихоріальною діамніотичною двійнею (ДХДА), було розділено на 3 групи залежно від гестаційного терміну діагностики ІЦН і встановлення песарію: I групу склали 5 вагітних (17%), яким песарій був встановлений в терміні 19-22 тижнів, в II групу увійшли 18 (60,0%) жінок, корекція ІЦН яким здійснювалась при терміні гестації від 23 до 27 тижнів, в III - 7 (23%) пацієнток, яким песарій встановлювався в термінах від 28 до 32 тижнів. Для діагностики ІЦН використовували рекомендації Фонду Медицини Плода (FMF), бальну шкалу оцінки (шкала Штембера в модифікації Г.М. Савельєвої) та істміко-цервікальний коефіцієнт (ІЦК). Ехографічними ознаками ІЦН вважали вкорочення шийки матки менше 25 мм, розкриття внутрішнього в'язка та/або цервікального каналу до 9 мм і більше, ІЦК > 0,22, ІПК > 0,18 та бальну оцінку > 5-6 б. З метою корекції ІЦН використовували силіконовий акушерський песарій (ASQ перфорований). Контроль стану шийки матки проводили кожні 2 тижні та оцінювали через 1 місяць після корекції, орієнтуючись на дані сонографії. Отримані дані оброблені статистичним методом за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel. Середній вік вагітних склав 27,7±2,8 роки (28-38 років). Екстрагенітальна патологія визначена у 83,3% жінок. Усі вагітні мали неплідність в анамнезі, ліковану за допомогою ДРТ, з них 18 (60%) шляхом стандартної процедури IVF і 12 (40%) з використанням методики ICSI. Кількість першо- та повторно-вагітних була однаковою. В анамнезі у повторно-вагітних мали місце медичні аборти у 8 (53,3%), мимовільні викидні у 7 (46,7%), передчасні пологи у 3 (20,0%) і термінові пологи у 2 (13,3%). Перебіг даної вагітності до виникнення ультразвукових ознак ІЦН в усіх групах ускладнювався загрозою переривання вагітності, клінічні ознаки якої найчастіше виникали в терміні 8-10 і 14-17 тижнів. Середня тривалість використання песарія в групах склала 15,0±1,8; 12,2±1,6 і 4,7±2,1 тижнів, відповідно. В усіх групах протягом першого тижня на тлі корекції ІЦН, за даними УЗД, спостерігалось візуальне подовження шийки з 21,6±3,4 мм до 30,2±3,6 мм (p<0,05). Передчасні пологи відбулись у 6 (20%) жінок, серед них до 32 тижнів - 3,3%, 32-34 тижні - 10% і в 35-36 тижнів - 6,5% спостережень. 16,7% вагітних народили через природні статеві шляхи, 25 (83,3%) - розроджені оперативним шляхом, з них 76,7% мали плановий кесарський розтин. Випадків анте- та інтранатальної загибелі плодів, народження дітей з екстремально низькою масою тіла у жінок усіх трьох груп не було. Отримані результати свідчать про ймовірну роль ІЦН в генезі перинатальних втрат при БВ. З метою своєчасної діагностики ІЦН, прогнозування ризику та профілактики передчасних пологів доцільно використовувати ультразвукову трансвагінальну цервікометрію за критеріями Фонду Медицини Плода (FMF). Додатковий розрахунок шийкових коефіцієнтів може підвищувати достовірність прогностичної методики. Продемонстрована ефективність та безпечність нехірургічної корекції ІЦН при БВ за допомогою акушерського розвантажуючого песарія.

**Ключові слова:** багатоплідна вагітність, вагітність двійнею, істміко-цервікальна недостатність, допоміжні репродуктивні технології.

### Вступ

Останнім часом проблема багатопліддя набуває особливої актуальності. В першу чергу це пов'язано зі значним ростом частоти багатоплідної вагітності (БВ), що набула у світі масштаби "епідемії" [10, 15, 19]. За період з 2000 по 2010 рр. питома вага багатоплідних пологів в Україні збільшилась на 9,7% з тенденцією до подальшого зростання [8, 11, 28]. В наш час роль ятрогенного багатопліддя зазнала певних змін в структурі БВ відносно частоти її спонтанного настання, що на сьогодні в Україні складає 60-80% серед усіх випадків БВ [4, 8, 15]. Так, серед вагітностей, отриманих із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), на пологи двійнею припадає 20-30%, трійнею - 4,6%, багатоплідність більш високого порядку - 0,2-0,4% спостережень [7, 15]. Відомо, що багатопліддя висуває

підвищені вимоги до адаптаційних резервів жіночого організму, у зв'язку з чим у 70-85% жінок з БВ відмічаються гестаційні ускладнення, а частота деяких з них є в 5-6 разів вищою, ніж при вагітності одним плодом [18, 27, 28]. Високі рівні перинатальної захворюваності і смертності при БВ значною мірою зумовлені недоношуванням вагітності [3, 12]. Передчасні пологи (ПП) лишаються найбільш суттєвим фактором ризику перинатальних ускладнень при вагітності двійнею, зокрема. За даними літератури, 45-65% БВ перериваються до 36 тижнів гестації [15, 24, 28]. Однією з причин виникнення ПП є істміко-цервікальна недостатність (ІЦН), що складає від 15 до 42% в їх структурі [5, 13, 21].

На сьогодні, як за кордоном, так і в нашій країні, запропоновані численні методи хірургічного серкляжа

[5, 6], основна мета яких - запобігти передчасним змінам шийки матки (ШМ), її вкороченню і розкриттю, та максимально пролонгувати вагітність до термінів життєздатності та зрілості плодів. Літературні дані про ефективність хірургічної корекції ІЦН при БВ численні, проте їх висновки суперечливі, а дослідження носять переважно ретроспективний та/або вибірковий характер [6, 16]. Робіт, присвячених вивченню ефективності корекції ІЦН за допомогою розвантажуючого песарію при БВ у жінок з неплідністю, вилікуваною шляхом ДРТ дуже мало. Тому ми вирішили присвятити свої дослідження саме цій темі.

*Мета* дослідження - вивчити ефективність корекції ІЦН за допомогою акушерського песарію при багатоплідній вагітності, у жінок з неплідністю, вилікуваною за допомогою ДРТ.

### Матеріали та методи

Об'єктом дослідження стали 30 вагітних з неплідністю в анамнезі, вилікуваною шляхом ДРТ, з дихоріальною діамніотичною двійнею (ДХДА), у котрих перебіг гестації ускладнився формуванням ІЦН. Для діагностики ІЦН використовували рекомендації Фонду Медицини Плода (FMF) [17, 27]. Ступінь вираженості ІЦН та ризик ПП визначали за допомогою бальної шкали оцінки (шкала Штембера в модифікації Г.М. Савельєвої) [5, 13, 25]. Крім того, розраховували істміко-цервікальний коефіцієнт (ІЦК =  $\varnothing$  внутрішнього вічка / довжина цервікального каналу) та істміко-перешийковий коефіцієнт (ІПК =  $\varnothing$  внутрішнього вічка / довжина перешийку). При ІЦК > 0,22 та ІПК > 0,18 та бальній оцінці > 5-6 балів встановлювали діагноз ІЦН [1, 9, 11].

Ультразвукове дослідження проводили за допомогою трансвагінального датчика 4-9 МГц і трансабдомінального датчика 3-5 МГц. Цервікометрію здійснювали відповідно стандартів Фонду Медицини Плода, сертифікованим FMF фахівцем з пренатальної діагностики, трансвагінальним доступом з періодичністю кожні 2 тижні, починаючи з 16 тижнів гестації [18, 22, 23]. Ехографічними ознаками ІЦН вважали вкорочення шийки матки менше 25 мм і розкриття внутрішнього вічка та/або цервікального каналу до 9 мм і більше, а також ІЦК > 0,22 та ІПК > 0,18 [1, 2, 7, 9]. З метою корекції ІЦН нами використовувався силіконовий акушерський песарій - тип ASQ (перфорований). Цервікальний песарій, що має вигляд силіконового кільця, встановлюється в піхві меншим діаметром навколо шийки матки, в той час як більшим діаметром фіксується на тазовому дні. Водночас, він відхиляє шийку в бік задньої вагінальної стінки та тим самим коригує матково-шийний кут. Вибір розміру песарія залежав від індивідуальних анатомічних особливостей статевих органів пацієнтки, наявності вагінальних пологів в анамнезі тощо [14, 26, 30]. Усі пацієнтки були проінформовані про можливі методи корекції ІЦН і дали інформовану згоду на вибір нехірургічного методу - установку акушерського розвантажуючого песарія.

Корекція ІЦН здійснювалась в амбулаторних умовах, після попереднього мікробіологічного дослідження виділень з піхви і каналу шийки матки. При необхідності перед введенням песарія, проводили санацію піхви з проведенням відповідного лабораторного контролю [3, 29, 31]. Контроль стану шийки матки проводили кожні 2 тижні та оцінювали через 1 місяць після корекції, орієнтуючись на дані ультразвукографії [17, 20, 30]. У 2 (6,7%) пацієнток ультразвуковий контроль за допомогою трансвагінального датчика виявився практично неможливий із-за потужної акустичної тіні від встановленого песарія. У зв'язку з цим, подальше спостереження за цими пацієнтками здійснювали абдомінальним доступом. Ефективність методу оцінена за результатами вагітності.

### Результати. Обговорення

Середній вік вагітних склав  $27,7 \pm 2,8$  роки (28-38 років). Екстрагенітальна патологія визначена у 25 жінок (83,3%), у тому числі: захворювання серцево-судинної системи у 15 (50,0%) ендокринологічні розлади у 17 (56,7%) захворювання сечовидільної системи у 7 (23,3%). Усі вагітні мали неплідність в анамнезі ліковану за допомогою ДРТ, з них 18 (60%) шляхом стандартної процедури *in vitro fertilization* (IVF) і 12 (40%) з використанням методики інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (ICSI). Кількість першо- та повторновагітних була однаковою (15 першовагітних і 15 повторновагітних жінок). В анамнезі у повторновагітних мали місце медичні аборти у 8 (53,3%), мимовільні викидні у 7 (46,7%), передчасні пологи у 3 (20,0%) і термінові пологи у 2 (13,3%).

Залежно від гестаційного терміну діагностики ІЦН і введення песарія, усіх жінок було розділено на 3 групи. Першу склали 5 вагітних (17%), котрим песарій був встановлений в терміні 19-22 тижні, до другої групи увійшли 18 (60,0%) жінок, корекцію ІЦН котрим здійснювали при терміні гестації від 23 до 27 тижнів, в третю - 7 (23%) пацієнток, котрим песарій встановлювали в термінах від 28 до 32 тижнів. Перебіг даної вагітності до виникнення ультразвукових ознак ІЦН в усіх групах ускладнювався загрозою переривання вагітності: у 3 (60%) пацієнток I групи, у 10 (56%) в II групі і в 4 (57%) спостережень в III групі. Клінічні ознаки загрози переривання вагітності найчастіше виникали в терміні 8-10 і 14-17 тижнів.

Середня тривалість використання песарія в групах склала  $15,0 \pm 1,8$ ;  $12,2 \pm 1,6$  і  $4,7 \pm 2,1$  тижні, відповідно. В усіх групах протягом першого тижня на тлі корекції ІЦН, за даними УЗД, спостерігалось візуальне подовження шийки з  $21,6 \pm 3,4$  мм до  $30,2 \pm 3,6$  мм ( $p < 0,05$ ).

Причини вилучення песарія представлені в таблиці 1. Дострокове видалення акушерського песарія в 5 (16,7%) випадках було обумовлено передчасним розривом плодових оболонок і в 1 жінки (3,3%) - необхідністю дострокового розродження у зв'язку з преєклампсією середнього ступеню. Не було випадків видалення

Таблиця 1. Причини видалення акушерського песарія.

Причини	I група (N=5)		II група (N=18)		III група (N=7)		Усього (N=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Планово в 36-37 тижнів	4	80	14	77,8	6	85,7	24	80
ПРПО			4	22,2	1	14,3	5	16,7
Прееклампсія, що потребує дострокового розродження	1	20					1	3,3

ня песарія за бажанням пацієнтки, у зв'язку з наявністю дискомфорту, або через розвиток місцевих ускладнень запального характеру.

Загалом передчасні пологи відбулись у 6 (20%) жінок. В терміні гестації до 32 тижнів - 1 випадок (3,3%), 32-34 тижні - 3 (10%) і в 35-36 тижнів - 2 (6,5%) спостережень. Дані про термінові та передчасні пологи представлені у таблиці 2.

5 (16,7%) вагітних народили через природні статеві шляхи, 25 (83,3%) жінки розроджені оперативним шляхом, з них 23 (76,7%) мали плановий кесарський розтин враховуючи обтяжений акушерський анамнез, екстрагенітальну патологію і наявність БВ на тлі тривалої неплідності, вилікуваної шляхом ДРТ, в 2 (6,7%) випадках кесарський розтин виконано у зв'язку із сідничним передлежанням першого плода та гострим дистресом плода в пологах. Випадків анте- та інтранатальної загибелі плодів, народження дітей з екстремально низькою масою тіла у жінок усіх трьох груп не було.

Отримані нами клінічні результати щодо перебігу багатоплідної вагітності у жінок з неплідністю вилікуваною за допомогою ДРТ та ефективності застосування розвантажуючого акушерського песарію з метою нехірургічної корекції істміко-цервікальної недостатності в цій когорті пацієнток в цілому відповідають існуючим світовим практикам [11, 12, 28]. Частота передчасних пологів в нашій вибірці склала 20%, що може бути зіставлено з результатами отриманими іншими дослідниками - від 18 до 25% [7, 19, 30]. Причому, чим раніше проведена корекція, тим менша питома вага недоношування. Тільки в одному випадку жінка була розроджена до 32 тижнів у зв'язку з прееклампсією середнього ступеню. Важливим аспектом також є своєчасність та достовірність діагностики ІЦН у вагітних з БВ. Обрана нами методика оцінки стану шийки матки за допомогою ультразвукової цервікометрії - є актуальною, та використовується усіма дослідниками [18, 24, 27]. Водночас, більшість авторів наполягають на неефективності та недостовірності трансабдомінального ультразвукового обстеження з метою оцінки довжини

Таблиця 2. Терміни розродження у клінічних групах.

Показники	I група		II група		III група		Усього	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Термінові пологи	4	80	14	77,8	6	85,7	24	80
Передчасні пологи	1	20	4	22,2	1	14,3	6	20

шийки матки під час вагітності [18, 17, 21], що співпадає з нашою точкою зору та отриманими результатами. Критерії Фонду Медицини Плода (FMF) є одними з найбільш поширених для оцінки ступеню вкорочення шийки матки під час вагітності, та застосовуються більшістю дослідників як під час одноплідної вагітності, так і при БВ. При цьому, ряд авторів вважають, що слід уникати медичних інтервенцій при довжині шийки матки >2 см, та навіть 1,5 см [17, 23, 25]. Використання з метою об'єктивізації отриманих при сонографічному обстеженні показників цервікометрії додаткових коефіцієнтів може бути компромісним варіантом, що дозволить більш чітко диференціювати необхідність лікувальних та профілактичних заходів, у пацієнток з БВ зокрема [1, 5, 7, 9].

У нашому дослідженні була встановлена ефективність та безпечність використання розвантажуючого акушерського песарію для профілактики передчасних пологів серед вагітних з ІЦН на фоні БВ, що також співпадає з результатами отриманими рядом дослідників [11, 26, 30], в той час як інші наполягають на відсутності достовірних переваг при застосуванні цього методу [16, 20, 27]. Водночас, усі приходять до згоди щодо доцільності подальших досліджень в цьому напрямку з визначенням більш чітких критеріїв діагностики ІЦН та більш ретельному відборі пацієнток, які мають бути включені до досліджуваних груп і групи спостереження [10, 25, 27, 31].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проведене дослідження свідчить про ефективність нехірургічної корекції ІЦН за допомогою акушерського розвантажуючого песарія при БВ, що наступила внаслідок використання ДРТ.

2. На сьогоднішній день найбільш достовірним методом діагностики ІЦН під час вагітності є ультразвукова цервікометрія згідно рекомендацій Фонду Медицини Плода (FMF).

3. Додатковий розрахунок шийкових коефіцієнтів (істміко-цервікального та істміко-перешийкового) дозволяє більш повно характеризувати стан шийки матки з метою своєчасного проведення лікувально-коригуючих заходів (при ІЦК>0,22 та ІПК>0,18), а також уникнути зайвих ятрогенних інтервенцій.

4. Безпека, доступність і ефективність використання акушерського розвантажуючого песарія, а також відсутність виражених побічних реакцій дозволяють рекомендувати його для лікування ІЦН при БВ, зокрема

у жінок з неплідністю в анамнезі.

Подальші дослідження будуть зосереджені на заходах щодо зниження частоти переривання вагітності, невиношування, недоношування, передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю, зменшення перинатальних втрат, важкої недоношеності та неонатальної захворюваності у новонароджених від таких матерів

### Список посилань

1. Васеленко, В. А., & Гордієнко, І. Ю. (2006). Патент України 11838. Київ: Державне патентне відомство України.
2. Васеленко, В. А., Гордієнко, І. Ю., & Писарева, С. П. (2012). Оценка состояния шейки матки у первобеременных женщин с явлениями угрозы прерывания беременности. *Ультразвукова перинатальна діагностика*, 21, 73-83.
3. Венцівська І. Б., Загородня, О. С., & Венцівський, К. О. (2012). Протизапальні препарати в лікуванні загрози передчасних пологів. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 1, 145-147.
4. Венцівська, І. Б., Подольський, В. В., Біла, В. В., & Загородня О. С. (2014). *Передчасні пологи - патогенез, прогнозування та профілактика* (методичні вказівки). К. (затверджено МОЗ України 3.11.2014 - 11.14/239.14).
5. Веропотвелян, Н. П., Цехмистренко, І. С., Веропотвелян, П. Н., & Горук П.С. (2016). Современные методы диагностики и коррекции истмико-цервикальной недостаточности как причины привычного невынашивания беременности. *Медичні аспекти здоров'я жінки*, 97(1), 1-13.
6. Голяновский, О. В., Мехедко, В. В., & Галич, И. Д. (2012). Истмико-цервикальная недостаточность: современные методы коррекции. *Жіночий лікар*, 2, 39.
7. Журавлев, А. Ю. (2004). *Применение акушерского разгружающего пессария для профилактики невынашивания беременности при истмико-цервикальной недостаточности*. (Дис. канд. мед. наук). Белорусский государственный медицинский университет, Минск.
8. Запорожан, В. М., & Цегельський, М. Р. (2009). *Акушерство і гінекологія*. Київ: Здоров'я.
9. Кротік, О. І., & Романенко, Т. Г. (2013). Патент України 83024. Київ: Державне патентне відомство України.
10. Прохорова, В. С., & Павлова, Н. Г. (2010). Перинатальные исходы при многоплодии. *Журнал акушерства и женских болезней*, LIX(3), 55-59.
11. Романенко, Т. Г., & Кротік, О. І. (2015). Клінічна ефективність профілактики акушерських та перинатальних ускладнень на тлі істміко-цервікальної недостатності. *Здоров'я жінки*, 98(2), 59-61.
12. Савельева, Г. М., Шалина, Р. И., Плеханова, Е. Р., Таран, А. Г., & Прядко, Е. С. (2010). Проблемы преждевременных родов в современном акушерстве. *Практическая медицина*, 43(4), 7-12.
13. Савельева, Г. М., Шалина, Р. И., Плеханова, Е. Р., Таран, А. Г., & Прядко, Е. С. (2010). Проблема преждевременных родов в современном акушерстве. *Практическая медицина*, 10(4), 1-12.
14. Сидельникова, В. М. (2009). *Невынашивание беременности*. Москва: (б.и.).
15. Ткаченко, А. В. (2005). Особливості плацентації при багатоплідності різного генезу. *Репродуктивное здоровье женщины*, 24(4), 83-92.
16. Berghella, V., Odibo, A. O., To, M. S., Rust, O. A., & Althuisius, S. M. (2005). Cerclage for short cervix on ultrasound: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet. Gynecol.*, 106(1), 181-189. DOI: 10.1097/01.AOG.0000168435.17200.53.
17. Berghella, V., Tolosa, J. E., & Khulman, K. (2007). Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 177(4), 723-730.
18. Conde-Agudelo, A., Romero, R., Hassan, S. S., & Yeo, L. (2010). Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 203, 128. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.02.064.
19. Dodd, J. M., & Crowther, C. A. (2005). Evidence-based care of women with a multiple pregnancy. *Best Pract Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 19(1), 131-153. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2004.11.004.
20. Goya, M., de la Calle, M., Pratcorona, L., Merced, C., Rod?, C., Mu?oz, B., ... Cabero, L. (2016). Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEPTwins). *American J. of Obstetrics and Gynecology*, 214(2), 145-152. doi: 10.1016/j.ajog.2015.11.012.
21. Grimes-Denni, J., & Berghella, V. (2007). Cervical length and prediction of preterm delivery. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 19(2), 191-195. DOI: 10.1097/GCO.0b013e3280895dd3.
22. Heath, V. C., Southall, T. R., Souka, A. P., Elisseou, A., & Nicolaidis, K. H. (2008). Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.*, 12, 312-317. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1998.12050312.x.
23. Hibbard, J. U., Tart, M., & Moawad, A. H. (2000). Cervical Length at 16-22 weeks' gestation and risk for preterm delivery. *Obstet. Gynaecol.*, 96(6), 972-978.
24. Lewi, L., Lewi, P., Diemert, A., Jani, J., Gucciardo, L., Van Mieghem, T. ... Deprest, J. (2008). The role of ultrasound examination in the first trimester and at 16 weeks' gestation to predict fetal complications in monozygotic diamniotic twin pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 199(5), 493. doi: 10.1016/j.ajog.2008.04.005.
25. Matijevec, R., Grgic, O., & Vasilj, O. (2006). Is sonographic assessment of cervical length better than digital examination in screening for preterm delivery in a low risk population? *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 85(11), 1342-1347. doi:10.1080/00016340600935722.
26. Newcomer, J. (2010). Pessaries for the treatment of incompetent cervix and premature delivery. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 55(7), 443-448.
27. Nicolaidis, K. H., Syngelaki, A., Poon, L. C., de Paco, Matallana, C., Plasencia, W., Molina, F. S., Picciarelli, G. ... Conturso, R. (2016). Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 214, 3-5. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.051.
28. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Multiple Pregnancy study group statement. Consensus views arising from the 50th Study group: Multiple pregnancy.

2006. Retrieved from <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/multiple-pregnancy-study-group-statement>.
29. Sangkomkamhang, U.S., Lumbiganon, P., Prasertcharoensook, W., & Laopaiboon, M. (2008). Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2008*, Issue 2. doi: 10.1002/14651858.CD006178.pub2.
  30. Ting, Y. H., Lao, T. T., Wa Law, L. W., Hui, S. Y., Chor, C. M., Lau, T. K., & Yeung Leung, T. (2012). Arabin cerclage pessary in the management of cervical insufficiency. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.*, 8, 153-158. doi: 10.3109/14767058.2012.712559.
  31. To, M. S., Fonseca, E. B., Molina, F. S., Cacho, A. M., & Nicolaides, K. H. (2006). Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 194(5), 1360-1365. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.11.001.
- ### References
1. Vaselenko, V. A., & Hordiienko, I. Yu. (2006). Patent Ukrainy 11838. Kyiv: Derzhavne patentne vidomstvo Ukrainy - Kyiv: State Patent Office of Ukraine.
  2. Vaselenko, V. A., Gordienko, I. Yu., & Pisareva, S. P. (2012). Ocenka sostoyaniya shejki matki u pervoberemennyh zhenshin s yavleniyami ugrozy prerivaniya beremennosti. [Evaluation of the cervical uteri in primitive women with the threat of termination of pregnancy]. *Ultrazvukova perynatalna diahnozyka - Ultrasonic perinatal diagnosis*, 21, 73-83.
  3. Ventskivska I. B., Zahorodnia, O. S., & Ventskivskiy, K. O. (2012). Protyzapalni preparaty v likuvanni zahrozy peredchasnykh polohiv. [Anti-inflammatory drugs in the treatment of pre-term delivery threats]. Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii - *Actual questions of pediatrics, obstetrics and gynecology*, 1, 145-147.
  4. Ventskivska, I. B., Podolskiy, V. V., Bila, V. V., & Zahorodnia O. S. (2014). *Peredchasni polohy - patohenez, prohnovuzivannia ta profilaktyka (metodychni vkazivky)*. [Preterm labor - pathogenesis, prognosis and prevention (guidelines).] K. (zatverdzheno MOZ Ukrainy 3.11.2014 - 11.14/239.14) - (Approved by the Ministry of Health of Ukraine 3.11.2014 - 11.14/239.14).
  5. Veropotvelyan, N. P., Cekhmiyrenko, I. S., Veropotvelyan, P. N., & Goruk, P. S. (2016). Sovremennye metody diagnostiki i korrektsii istmiko-cervikal'noj nedostatochnosti kak prichiny privychnogo nevyynashivaniya beremennosti. [Modern methods of diagnosis and correction of ischemic-cervical insufficiency as a cause of habitual miscarriage]. *Medychni aspekty zdorovia zhinky - Medical aspects of women's health*, 97(1), 1-13.
  6. Golyanovskij, O. V., Mekhedko, V. V., & Galich, I. D. (2012). Istmiko-cervikal'naya nedostatochnost: sovremennye metody korrektsii. [Isthmiko-cervical insufficiency: modern methods of correction]. *Zhinochyi likar - Female doctor*, 2, 39.
  7. Zhuravlev, A. Yu. (2004). *Primenenie akusherskogo razgruzhayushogo pessariya dlya profilaktiki nevyynashivaniya beremennosti pri istmiko-cervikal'noj nedostatochnosti*. [The use of obstetric discharging pessary for the prevention of miscarriage in ischemic-cervical insufficiency]. (Dis. kand. med. nauk) - [Dissertation of the candidate of medical sciences]. Belorusskij gosudarstvennyj medicinskij universitet - Belarusian State Medical University, Minsk.
  8. Zaporozhan, V. M., & Cegel'skij, M. R. (2009). *Akusherstvo i ginekologiya*. [Obstetrics and gynecology]. Kyiv: Zdorov'ya.
  9. Krotik, O. I., & Romanenko, T. H. (2013). Patent Ukrainy 83024. Kyiv: Derzhavne patentne vidomstvo Ukrainy - Kyiv: State Patent Office of Ukraine.
  10. Prohorova, V. S., & Pavlova N. G. (2010). Perinatal'nye iskhody pri mnogoplodii. [Perinatal outcomes in multiple pregnancies]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih bolesnej - Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, LX(3), 55-59.
  11. Romanenko, T. G., & Krotik, O. I. (2015). Klinichna efektyvnist' profilaktiki akushers'kih ta perinatal'nih uskladnen' na tli istmiko-cervikal'noi nedostatnosti. [Clinical efficacy of prevention of obstetric and perinatal complications on the background of isthmio-cervical insufficiency]. *Zdorov'e zhenshchiny - Health of Women*, 98(2), 59-61.
  12. Saveleva, G. M., Shalina, R. I., Plehanova, E. R., Taran, A. G., & Pryadko, E. S. (2010). Problemy prezhdnevremennyh rodov v sovremenom akusherstve. [Problems of premature birth in modern obstetrics]. *Prakticheskaya medicina - Practical medicine*, 43(4), 7-12.
  13. Saveleva, G. M., Shalina, R. I., Plehanova, E. R., Taran, A. G., & Pryadko, E. S. (2010). Problema prezhdnevremennyh rodov v sovremenom akusherstve. [Problems of premature birth in modern obstetrics]. *Prakticheskaya medicina - Practical medicine*, 10(4), 1-12.
  14. Sidelnikova, V. M. (2009). *Nevynashivanie beremennosti. [Miscarriage of pregnancy]*. Moskva: (b.i.) - Moscow: (w.p.h.).
  15. Tkachenko A. V. (2005). Osoblivosti placentacii pri bagatoplidnosti riznogo genezu. [Peculiarities of placentation in multiparity of different genesis]. *Reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny - Women's reproductive health*, 24(4), 83-92.
  16. Berghella, V., Odibo, A. O., To, M. S., Rust, O. A., & Althuisius, S. M. (2005). Cerclage for short cervix on ultrasound: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet. Gynecol.*, 106(1), 181-189. DOI: 10.1097/01.AOG.0000168435.17200.53.
  17. Berghella, V., Tolosa, J. E., & Khulman, K. (2007). Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 177(4), 723-730.
  18. Conde-Agudelo, A., Romero, R., Hassan, S. S., & Yeo, L. (2010). Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 203, 128. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.02.064.
  19. Dodd, J. M., & Crowther, C. A. (2005). Evidence-based care of women with a multiple pregnancy. *Best Pract Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 19(1), 131-153. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2004.11.004.
  20. Goya, M., de la Calle, M., Pratcorona, L., Merced, C., Rod?, C., Mu?oz, B., ... Cabero, L. (2016). Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEPTwins). *American J. of Obstetrics and Gynecology*, 214(2), 145-152. doi: 10.1016/j.ajog.2015.11.012.
  21. Grimes-Denni, J., & Berghella, V. (2007). Cervical length and prediction of preterm delivery. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 19(2), 191-195. DOI: 10.1097/GCO.0b013e3280895dd3.
  22. Heath, V. C., Southall, T. R., Souka, A. P., Elisseou, A., & Nicolaides, K. H. (2008). Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.*, 12, 312-317. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1998.12050312.x.
  23. Hibbard, J. U., Tart, M., & Moawad, A. H. (2000). Cervical Length at 16-22 weeks' gestation and risk for preterm delivery. *Obstet. Gynaecol.*, 96(6), 972-978.
  24. Lewi, L., Lewi, P., Diemert, A., Jani, J., Gucciardo, L., Van Mieghem, T. ... Deprest, J. (2008). The role of ultrasound

- examination in the first trimester and at 16 weeks' gestation to predict fetal complications in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 199(5), 493. doi: 10.1016/j.ajog.2008.04.005.
25. Matijevic, R., Grgic, O., & Vasilj, O. (2006). Is sonographic assessment of cervical length better than digital examination in screening for preterm delivery in a low risk population? *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 85(11), 1342-1347. doi:10.1080/00016340600935722.
  26. Newcomer, J. (2010). Pessaries for the treatment of incompetent cervix and premature delivery. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 55(7), 443-448.
  27. Nicolaides, K. H., Syngelaki, A., Poon, L. C., de Paco, Matallana, C., Plasencia, W., Molina, F. S., Picciarelli, G. ... Conturso, R. (2016). Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 214, 3-5. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.051.
  28. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Multiple Pregnancy study group statement. Consensus views arising from the 50th Study group: Multiple pregnancy. 2006. Retrieved from <http://www.rcog.org.uk/womenshealth/clinicalguidance/multiplepregnancystudygroupstatement>.
  29. Sangkomkamhang, U.S., Lumbiganon, P., Prasertcharoensook, W., & Laopaiboon, M. (2008). Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2008*, Issue 2. doi: 10.1002/14651858.CD006178.pub2.
  30. Ting, Y. H., Lao, T. T., Wa Law, L. W., Hui, S. Y., Chor, C. M., Lau, T. K., & Yeung Leung, T. (2012). Arabin cerclage pessary in the management of cervical insufficiency. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.*, 8, 153-158. doi: 10.3109/14767058.2012.712559.
  31. To, M. S., Fonseca, E. B., Molina, F. S., Cacho, A. M., & Nicolaides, K. H. (2006). Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 194(5), 1360-1365. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.11.001.

**Ткаченко А.В.**

### ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

**Аннотация.** Цель исследования - изучить эффективность коррекции ИЦН с помощью акушерского пессария при многоплодной беременности у женщин с бесплодием, вылеченном с помощью ВРТ. 30 беременных с бесплодием в анамнезе, вылеченном с помощью ВРТ, с дихориальными диамниотическими двойнями (ДХДА), были разделены на 3 группы в зависимости от срока диагностики ИЦН и установления пессария: I группу составили 5 беременных (17%), которым пессарий был установлен в сроке 19-22 недели, во II группу вошли 18 (60,0%) женщин, коррекция ИЦН которым осуществлялась при сроке гестации от 23 до 27 недель, в III - 7 (23%) пациенток, которым пессарий устанавливался в сроке от 28 до 32 недель. Для диагностики ИЦН использовали рекомендации Фонда Медицины Плода (FMF), балльную шкалу оценки (шкала Штембера в модификации Г.М. Савельевой) и истмико-цервикальный коэффициент (ИЦК). Эхографическими признаками ИЦН считали укорочение шейки матки менее 25 мм, раскрытие внутреннего зева и / или цервикального канала до 9 мм и более, ИЦК>0,22, ИПК>0,18 и балльную оценку > 5-6 б. С целью коррекции ИЦН использовали силиконовый акушерский пессарий (ASQ перфорированный). Контроль состояния шейки матки проводили каждые 2 недели и оценивали через 1 месяц после коррекции, ориентируясь на результаты ультразвуковой цервикометрии. Полученные данные обрабатывали статистическим методом с помощью компьютерной программы Microsoft Excel. Средний возраст беременных составил 27,7±2,8 лет (28-38 лет). Экстрагенитальная патология отмечена у 83,3% женщин. Все беременные имели бесплодие в анамнезе вылеченное с помощью ВРТ, из них 18 (60%) путем стандартной процедуры IVF и 12 (40%) с использованием методики ICSI. Количество перво- и повторнбеременных было одинаковым. В анамнезе у повторнбеременных имели место медицинские аборт у 8 (53,3%), самопроизвольные выкидыши у 7 (46,7%), преждевременные роды у 3 (20,0%) и срочные роды у 2 (13,3%). Течение данной беременности до возникновения ультразвуковых признаков ИЦН во всех группах осложнилось угрозой прерывания, клинические признаки которой чаще всего возникали в сроке 8-10 и 14-17 недель. Средняя продолжительность использования пессария в группах составила 15,0±1,8; 12,2±1,6 и 4,7±2,1 недели соответственно. Во всех группах в течение первой недели на фоне коррекции ИЦН, по данным УЗИ, наблюдалось визуальное удлинение шейки с 21,6±3,4 мм до 30,2±3,6 мм (p<0,05). Преждевременные роды состоялись у 6 (20%) женщин, среди которых до 32 недель - 3,3%, 32-34 недели - 10% и в 35-36 недель - 6,5% наблюдений. 16,7% беременных родили через естественные половые пути, 25 (83,3%) - родоразрешены оперативным путем, из них 76,7% путем планового кесарева сечения. Случаев ante- и интранатальной гибели плодов, рождения детей с экстремально низкой массой тела у пациенток всех трех групп не было. Полученные результаты свидетельствуют о роли ИЦН в генезе перинатальных потерь у беременных с многоплодием. С целью своевременной диагностики ИЦН, прогнозирования риска и профилактики преждевременных родов целесообразно использовать ультразвуковую трансвагинальную цервикометрию согласно критериям Фонда Медицины Плода (FMF). Дополнительный расчет шеечных коэффициентов может повышать достоверность прогностической методики. Продемонстрирована эффективность и безопасность нехирургической коррекции ИЦН при многоплодной беременности с помощью акушерского разгружающего пессария.

**Ключевые слова:** многоплодная беременность, беременность двойней, истмико-цервикальная недостаточность, вспомогательные репродуктивные технологии.

**Tkachenko A.V.**

### PREVENTION OF PRETERM DELIVERY IN WOMEN WITH MULTIPLE PREGNANCY

**Annotation.** The objective - to assess the effectiveness of obstetric pessary for cervical incompetence correction in women with multiple pregnancy and infertility in the anamnesis, treated by ART. 30 ART treated pregnant women with infertility in the anamnesis, with dichorionic diamniotic twins (DCDA) were divided into 3 groups, depending on the gestational age when cervical incompetence was diagnosed and vaginal pessary placed: the I group consisted of 5 pregnant women (17%), whom pessary was inserted at 19-22 gestational weeks, the II group included 18 (60.0%) women with correction of cervical insufficiency from 23 to 27 weeks of gestation, the III - 7 (23%) of the patients with pessary implementation in terms of 28-32 gestational weeks. Diagnosis of cervical

*incompetence was based on the FMF criterias, the Score Rating Scale (Shtember Scale in the modification of G.M. Savelieva) and cervical indices (CI). The sonographic evaluation of cervical insufficiency considered the cervical length (less than 25 mm), opening of the internal os and / or cervical canal (9 mm or more), ICSC>0.22, IPC>0.18 and the Rating Scale score > 5-6 points. With the aim to treat cervical incompetence during pregnancy, silicone vaginal pessary (ASQ, perforated) was used. The cervical assessment by transvaginal ultrasound probe was performed every 2 weeks and evaluated 1 month after correction. The data obtained were processed statistically, using the Microsoft Excel software. The average age of pregnant women was 27.7±2.8 years (28-38 years). Extragenital pathology was determined in 83.3% of women. All pregnant women had infertility in anamnesis, treated by ART, 18 (60%) by standard IVF procedure and 12 (40%) using ICSI method. The number of primiparous and multiparous women was the same. Within pregnancy duration, there were artificial abortions in 8 (53,3%), miscarriages in 7 (46,7%), prematurity in 3 (20,0%) and term delivery in 2 (13,3%) patients in the anamnesis. The current pregnancy was complicated by threatened abortions in all groups, which clinical signs most often occurred within 8-10 and 14-17 weeks of gestation. The average duration of pessary placement in groups was 15.0±1.8; 12.2±1.6 and 4.7±2.1 weeks, respectively. According to ultrasonography evaluation, the visual lengthening of the cervix from 21.6±3.4 mm to 30.2±3.6 mm ( $p<0,05$ ) were observed in all groups, during the first week of treatment. Preterm delivery occurred in 6 (20%) women, among them before 32 weeks - 3.3%, 32-34 weeks - 10% and in 35-36 weeks - 6.5% of observations. 16.7% of pregnant women had vaginal delivery, 25 (83.3%) underwent Cesarean Section, 76.7% of them had a planned CS. No cases of antenatal or intranatal fetal death happened, as well as newborns with extremely low body weight were not observed in women of all three groups. Results were obtained testify the role of cervical incompetence in the pathogenesis of perinatal losses in women with multiple pregnancy. Evaluation and diagnosis of cervical insufficiency to predict and prevent premature labor in such group of patients should be based on criteria of Fetal Medicine Foundation (FMF), using the method of transvaginal ultrasound cervicometry. An additional calculation of cervical indices may improve the reliability of the prognostic technique. The safety, accessibility and efficacy of obstetric vaginal pessary usage for non-surgical correction of cervical incompetence, as well as absence of severe complications in women with twin pregnancies, have been demonstrated.*

**Keywords:** multiple pregnancy, twin pregnancy, cervical insufficiency, assisted reproductive technologies.

---



DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-25

УДК: 617.5-089.844

## ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ НАСЛІДКІВ ПОЄДНАНИХ УШКОДЖЕНЬ СЕРЕДИННОГО НЕРВА В ПРОКСИМАЛЬНИХ ВІДДІЛАХ ВЕРХНЬОЇ КІНЦІВКИ

Третяк І.Б., Коваленко І.В., Третьякова А.І., Гацький О.О., Базік О.М.

ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України" (вул. П. Майбороди, 32, м. Київ, Україна, 04050)

Відповідальний за листування:  
e-mail: drgatskiy@mail.ru

Статтю отримано 9 січня 2018 р.; прийнято до друку 1 лютого 2018 р.

**Анотація.** Мета - оцінити ефективність реконструктивних втручань при проксимальних ушкодженнях серединного нерва, ефективність корегуючих ортопедичних втручань, направлених на заміщення функції м'язів підвищення першого пальця через призму відновлення основних захватів кисті. Проведено ретроспективний аналіз результатів реконструктивних втручань у 14 хворих із проксимальними ушкодженнями серединного нерва. В дослідженні прийняли участь 11 чоловіків та 3 жінки у середньому віці 42,3 роки. В усіх хворих травма серединного нерва була поєднана із ушкодженням підпахвової (4 випадки) та плечової (10 випадків) артерій. У 5 хворих із ушкодженням серединного нерва реконструктивне втручання полягало в виконанні нейрорафії. У дев'яти хворих - аутонейропластиці литковим нервом. Середній розмір дефекту серединного нерва становив 7,5 см. Відновлення неврологічних функцій оцінювали за MRC Scale та Seddon. Кожен хворий проводив власну оцінку відновлених функцій за Brief Michigan Hand Questionnaire. За відсутності ефективного відновлення протиставлення першого пальця, в віддалені терміни проводили транспозицію сухожилка поверхневого згинача IV пальця за методикою Duppe. Встановлено, що у 14 хворих із проксимальним ушкодженням серединного нерва не залежно від методу реконструкції, регенерація м'язів переднього фасціального футляру наступила в усереднений термін 12,9 міс. Середній бал відновленої сили м'язів за MRSC у 14 хворих становив: 3,8 бали для м'язу довгого згинача першого пальця, 4,2 бали для м'язів згиначів пальців та 4,4 бали для м'язу променевого згинача кисті відповідно. Відновлення чутливості в автономній зоні іннервації серединного нерва становила 2,8 бали за Seddon. У жодного хворого із 14 не спостерігали ефективного відновлення м'язів підвищення першого пальця. Середній бал власного оцінювання відновлених функцій верхньої кінцівки становив 64,2 за Brief MHQ та відповідав задовільному ступеню відновлення. У всіх 14 хворих після транспозиції за Duppe ми спостерігали відновлення протиставлення першого пальця. Середній бал власного оцінювання відновлених функцій верхньої кінцівки після транспозиції за Duppe становив 78,2 за Brief MHQ та відповідав доброму ступеню відновлення функції. Таким чином, результати хірургічного лікування проксимальних ушкоджень серединного нерва проявляються задовільним відновленням м'язів переднього фасціального футляру передпліччя, задовільним відновленням чутливості в автономній зоні іннервації серединного нерва та незадовільним відновленням функції м'язів підвищення першого пальця; відновлення протиставлення I пальця за рахунок транспозиції сухожилків згиначів пальців значно покращує функціональні результати.

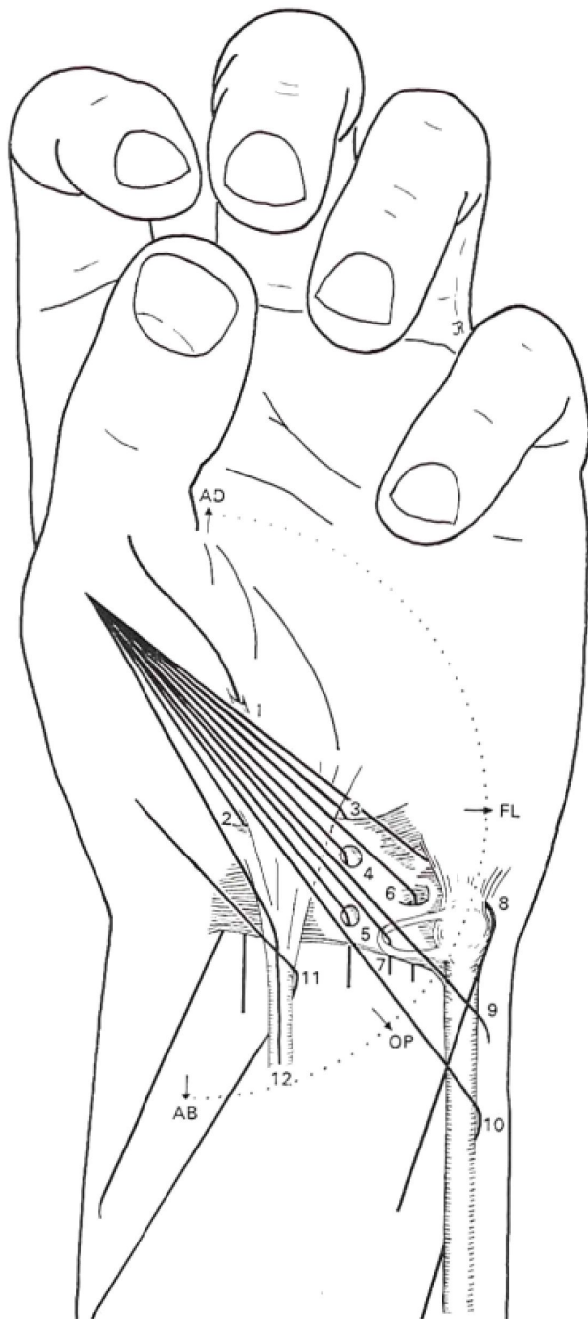
**Ключові слова:** проксимальні поєднані ушкодження, серединний нерв, транспозиція сухожилків.

### Вступ

Враховуючи анатомічні особливості розташування серединного нерва в проксимальних відділах верхньої кінцівки [6], відкриті травматичні ушкодження останнього найчастіше супроводжуються травмою магістральних артерій та венозних судин [7]. Необхідність ефективного хірургічного відновлення магістрального кровообігу в найбільш ранні терміни після ушкодження не викликає сумнівів [9]. Питання щодо термінів реконструкції ушкодженої нервової структури - серединного нерва - залишається відкритим і надалі [2]. Значна залежність від перебігу ранового процесу, рівня травми нервової структури, відповідно відбору адекватної реконструктивної методики нервового стовбуру в більшості випадків вимагає відтермінування реконструктивного втручання на декілька місяців до моменту загоєння первинної та хірургічної рани, досягнення повної компенсації кровообігу в ушкодженій кінцівці. За даними літератури відтермінування реконструкції на 1-3 місяці, відповідно проведення останньої в "холодному" періоді, не суттєво впливає на результати регенераційного процесу [2].

Хірургічні підходи до реконструкції серединного нерва в проксимальних відділах верхньої кінцівки можуть різнитись в залежності від наближення/віддалення зони ушкодження до/від ліктьового суглобу. В першу чергу це пов'язано із невідворотною наявністю некритичного, субкритичного, критичного дефектів нервового стовбура [3], що напряму залежить від характеру впливу травмуючого агенту на тканини (колота, різана, рвана, вогнепальна рани тощо), а й, відповідно, обсягу руйнування тканини в ділянці травми. Так, нейрорафія стає методом вибору хірургічної реконструкції нервового стовбуру при наявності некритичних розмірів дефекту поблизу ліктьового суглобу - мобілізація кукс стовбуру, згинання в ліктьовому суглобі, дає змогу наблизити периферичний та дистальний кінці ушкодженого нерва, виконати зшивання останнього без суттєвого натягу тощо. По мірі "проксималізації" ушкодження, "згинальний" маневр втрачає свою актуальність - аутонейропластика стає методом вибору.

Ефективність відновлення м'язів переднього фац-



**Рис. 1.** Варіанти хірургічної реконструкції протиставлення першого пальця: вибір точки формування "блоку" та відбір м'язів-моторів переднього та заднього фаціальних футлярів передпліччя (1 - за Steindler; 2 - Ney, Williams, Zancolli; 3 - Thompson; 4 - Roeren; 5 - Kiaer; 6 - Brand; 7 - Bunnell; 8 - Palazzi; 9 - Phalen, Miller, Henderson, Cook, Zancolli; 10 - Bunnell; 11 - Edgerton; Brand 12 - Camitz) [10].

іального футляру передпліччя після реконструкції проксимальних ушкоджень серединного нерва здебільшого носить задовільний характер (відновлення згиначів кисті, пальців) за умов дотримання особливостей внутрішньостовбурової архітектури, відповідно про-

сторової адаптації обох кукс не залежно від методу реконструкції. Анатомічні особливості просторового розміщення окремих волокон всередині стовбуру серединного нерва до визначених м'язів передньої поверхні передпліччя широко висвітлена в літературі [4], а ґрунтовні знання вказаних вище анатомічних особливостей певною мірою унеможливають виникнення феномену гетеротопної реіннервації.

Ушкодження серединного нерва зчиняє вкрай негативний вплив на функцію верхньої кінцівки: переважна більшість м'язів передпліччя, кисті та чутлива сфера, котра забезпечується саме серединним нервом, припиняючи свою роботу, унеможливають відтворення чотирьох найбільш розповсюджених захватів кисті під час щоденної активності [11]: 1) кінцевого захвату (20% часу активності) - об'єкт утримується між нігтьовими фалангами першого та другого (третім) пальців кисті, 2) ключового захвату (20% часу активності) - об'єкт утримується між нігтьовою фалангою першого пальця та радіарним краєм другого пальця, 3) діагонального долонного захвату (15% часу активності) - об'єкт утримується між протиставленим першим пальцем чотирьом іншим, об'єкт розташований в площині паралельній вісі кінцівки, 4) поперечного долонного захвату (14% часу активності) - об'єкт утримується між протиставленим першим пальцем чотирьом іншим, об'єкт розташований у площині паралельній вісі кінцівки.

Ефективне відновлення лише проксимально розташованих м'язів переднього фаціального футляру здатна забезпечити до 14% функцій верхньої кінцівки під час щоденної активності (відновлення поперечного долонного захвату), ефективність решти 65% значно залежить від регенерації "внутрішніх" м'язів кисті - при ушкодженнях серединного нерва - м'язів підвищення першого пальця (ThM) [11].

Враховуючи середню швидкість регенерації ушкодженого нерва [8], швидкість незворотних змін денервованих м'язових структур, що в середньому становить 280-320 днів [5], регенерація ThM при проксимальних ушкодженнях серединного нерва найчастіше неефективна, відповідно, виконання до 65% найбільш важливих функцій верхньої кінцівки унеможливується.

Запропоновано велику кількість ортопедичних корегуючих хірургічних втручань, направлених на відновлення протиставлення першого пальця - заміщення функції ThM - які здатні повною мірою компенсувати брак вказаних вище функцій [10].

*Мета роботи* - оцінити ефективність реконструктивних втручань при проксимальних ушкодженнях серединного нерва, ефективність корегуючих ортопедичних втручань направлених на заміщення функції м'язів підвищення першого пальця через призму відновлення основних захватів кисті.

## Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз результатів ре-

конструктивних втручань у 14 хворих із проксимальними ушкодженнями серединного нерва, що проходили лікування в ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Роданова НАМН України" протягом 2011-2017 рр.

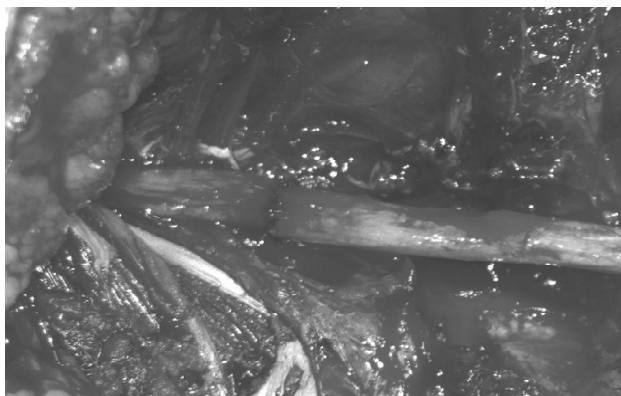
У дослідженні прийняли участь 11 чоловіків та 3 жінки в віці від 21 до 61 року (середній вік 42,3 роки). В усіх хворих травма серединного нерва була поєднана із ушкодженням магістральних артеріальних та венозних судин - підп'явкової (4 випадки) та плечової (10 випадків) артерій, що вимагали проведення відновних судинних хірургічних втручань у ранні терміни після травми (аутоvenoзна пластика в усіх випадках). Усім хворим, котрі були включені в дослідження, реконструктивні нейрохірургічні втручання проводились за умов повної клінічної та інструментальної компенсації кровообігу в верхній кінцівці після реконструкції судин в середній термін 3,2 місяців (від 1,5 до 7 місяців).

Клінічна неврологічна симптоматика на момент включення в дослідження у всіх 14 хворих супроводжувалась: відсутністю функції м'язів переднього фасціального футляру (круглого та квадратного пронаторів передпліччя, променевого згинача кисті, довгого м'язу, що напружує долонний апоневроз, довгого згинача першого пальця, глибоких та поверхневих згиначів 2-3 пальців, усіх м'язів підвищення першого пальця); анестезією в автономній зоні іннервації серединного нерва на долонній поверхні кисті, пальцях 1-4. На момент включення в дослідження в усіх хворих не було зареєстровано клінічних та інструментальних (ЕНМГ) ознак початкових чи триваючих регенераційних процесів - ушкодження відповідали 5 класу ушкодження за Sunderland [12].

У 5 хворих із ушкодженням серединного нерва в н/3 плеча, реконструктивне втручання полягало в виконанні нейрорафії серединного нерва. Нейрорафія виконувалась під оптичним мікроскопічним збільшенням х5 атравматичним синтетичним нерозсмоктуючим шовним матеріалом 7/0 за UPS, адаптація кукс нервів проводилась епіендоневральними швами із урахуванням особливостей внутрішньостовбурової архітектури. Зшивання серединного нерва виконувалось при згинанні в ліктьовому суглобі під кутом 90° та супінації передпліччя 25-30°. Обов'язковою умовою була можливість розгинання в ліктьовому суглобі щонайменше на 30° після виконання нейрорафії без суттєвого збільшення напруження в зоні адаптації кукс серединного нерва (рис. 2).

У всіх хворих, яким було виконана нейрорафія серединного нерва, в післяопераційному періоді проводилась жорстка іммобілізація в ліктьовому суглобі протягом 3 тижнів в положенні згинання/супінації передпліччя наближеному до фізіологічного з наступним поступовим збільшенням амплітуди рухів в ліктьовому суглобі ще протягом чотирьох тижнів після припинення іммобілізації.

Ще у двох хворих із ушкодженням серединного нерва в н/3 плеча та при неможливості виконання згаданої вище умови (виражене напруження в зоні адаптації



**Рис. 2.** Інтраопераційна макрофотографія: нейрорафія серединного нерва в н/3 плеча при згинанні в ліктьовому суглобі під кутом 90°, адаптація кукс із дотриманням особливостей внутрішньостовбурової анатомії.



**Рис. 3.** Інтраопераційна макрофотографія: аутонейропластика серединного нерва в н/3 плеча-в/3 передпліччя при розгинанні в ліктьовому суглобі під кутом 180° (проксимальна зона зшивання з аутоотрансплантатами), дефект серединного нерва до 5 см, використано 5 "вставок" із литкового нерва відповідної довжини, перекрито усе поперечне січення проксимальної кукси серединного нерва.

кукс) була проведена аутонейропластика литковим нервом. Середній розмір дефекту серединного нерва при розгинанні в ліктьовому суглобі становив 6,5 см. Аутонейропластика виконувалась під оптичним мікроскопічним збільшенням х8 атравматичним синтетичним нерозсмоктуючим шовним матеріалом 9/0 за UPS, адаптація кукс нервів проводилась фасцикулярними швами кількістю аутоотрансплантатів, необхідною для покриття усього поперечного січення проксимальної та дистальної кукс нервів-реципієнтів із урахуванням особливостей внутрішньостовбурової архітектури (рис. 3).

У семи хворих із проксимальним ушкодженням серединного нерва в межах в/3-н/3 плеча та неможливістю виконати реконструкцію нервового стовбура методом нейрорафії, було виконано аутонейропластику. Середній розмір дефекту серединного нерва при розгинанні в ліктьовому суглобі становив 7,5 см. Аутонейропластика виконувалась під оптичним мікроскопічним збільшенням х8 атравматичним синтетичним нерозс-



**Рис. 4.** Інтраопераційна макрофотографія: аутонейропластика серединного нерва в в/3-н/3 плеча при розгинанні в ліктьовому суглобі під кутом 180°, дефект серединного нерва до 8 см, використано 4 "вставки" із литкового нерва відповідної довжини, перекрито усе поперечне січення обох кукс серединного нерва.

моктуючим шовним матеріалом 9/0 за UPS, адаптація кукс нерва проводилась фасцикулярними швами кількістю аутотрансплантатів, необхідною для покриття усього поперечного січення проксимальної та дистальної кукс нервів-реципієнтів із урахуванням особливостей внутрішньостовбурової архітектури (рис. 4).

Усі хворі отримували стандартну протизапальну, протибільшову терапію у відповідності із вимогами перебігу післяопераційного періоду.

Результати проведених реконструктивних втручань проводили за допомогою детального клініко-неврологічного та електрофізіологічного обстеження за стандартною методикою в Відділі функціональної діагностики ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України". Перше оцінювання результатів реконструктивних втручань проводилась в індивідуальному порядку для кожного пацієнта, включеного в дослідження (без відсутності чітких часових інтервалів обстеження) в терміни, які щонайменше на два місяці випереджали передбачувані терміни регенерації, з наступним (другим) обов'язковим оцінюванням результатів у передбачувані строки регенерації. Наступне оцінювання виконувалось при послідовних зверненнях хворого та до моменту відсутності суттєвого прогресу в відновленні втрачених неврологічних функцій (саме вони були використані при аналізі результатів дослідження). З метою надання ступеню відновлення неврологічних функцій кількісних характеристик використовували наступні шкали: 1) MRC Scale - для оцінки ступеня відновлення рухової сфери [1]; 2) класифікація порушення (відновлення) чутливості

за Seddon [13].

Функціональний аспект регенерації оцінювали на основі відновлення 4 найбільш розповсюджених захватів кисті під час щоденної активності [11]. Додатково, кожен хворий проводив власну оцінку відновлених функцій верхньої кінцівки за Brief Michigan Hand Questionnaire [14].

За відсутності ефективного відновлення м'язів підвищення першого пальця - протиставлення першого пальця, у віддалені терміни після реконструкції проксимального ушкодження серединного нерва, проводили хірургічну корекцію вказаної вище функції шляхом транспозиції сухожилка поверхневого згинача IV пальця за методикою Bunnel [10].

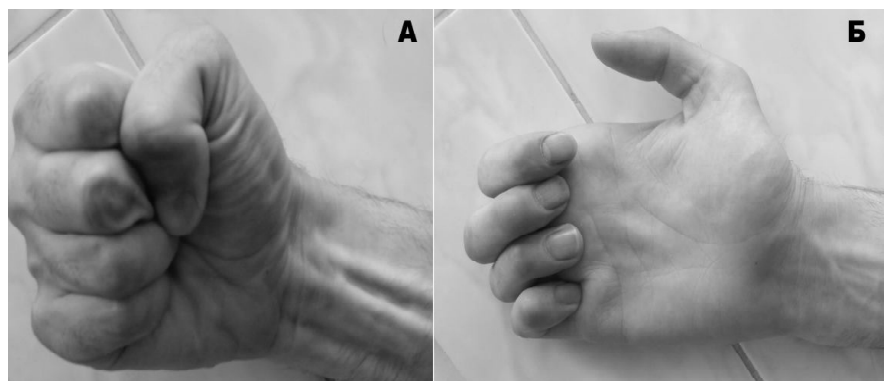
Невелика кількість хворих, включених в дослідження, не дозволила провести будь-якого значущого статистичного аналізу.

Дослідження виконано із дотриманням усіх вимог Етичного комітету ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", Національного комітету з медичної етики України, Гельсінської Декларації 1964 р. (усіх наступних доповнень та змін); добровільна інформована згода була отримана від усіх учасників, включених у дане дослідження.

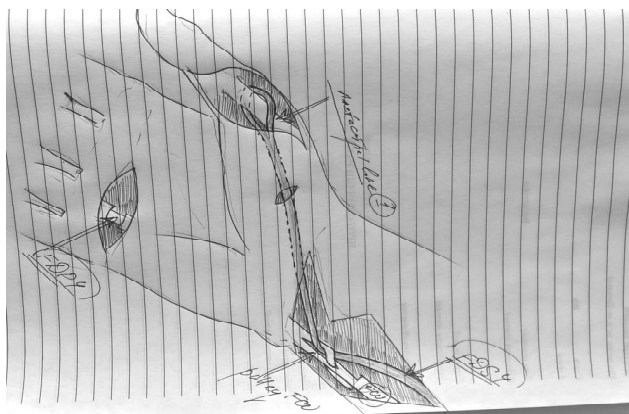
### Результати. Обговорення

У 14 хворих із проксимальним ушкодженням серединного нерва не залежно від методу реконструкції останнього, регенерація м'язів переднього фасціального футляру наступила в усереднений термін 12,9 міс. Середній бал відновленої сили м'язів переднього фасціального футляру за MRSC у 14 хворих становив: 3,8 бали для м'язу довгого згинача першого пальця, 4,2 бали для м'язів згиначів пальців та 4,4 бали для м'язу променевого згинача кисті відповідно. Тенденції до збільшення сили відновлених м'язів із часом не спостерігалось (рис. 5А).

Відновлення чутливості в автономній зоні іннервації серединного нерва склала 2,8 бали за Seddon. Відпов-



**Рис. 5.** Хворий К., 34 роки, 16 місяців після реконструкції проксимального ушкодження серединного нерва методом нейрорафії: А - ефективне відновлення м'язів переднього фасціального футляру; Б - відсутність ефективного відновлення м'язів підвищення першого пальця, протиставлення першого пальця.



**Рис. 6.** Схематичне зображення транспозиції за Bunnel із операційного журналу від 03.2017р.: хворий К., 34 роки, 19 місяців після реконструкції проксимального ушкодження серединного нерва методом нейрорафії, відсутність ефективного відновлення м'язів підвищення першого пальця, протиставлення першого пальця.

ідно, відновлена чутливість носила не лише захисний характер, а й певною мірою дискримінаційний. Чіткої залежності якісного компоненту відновлення чутливості від проведеного реконструктивного втручання ми не спостерігали.

У всіх 14 хворих ми спостерігали ефективне відновлення ключового, діагонального долонного та поперечного захватів. У жодного хворого із 14 не спостерігали ефективного відновлення м'язів підвищення першого пальця. Відповідно, ефективного відновлення кінцевого захвату, ключовим в функціонуванні якого було відновлення функції м'язів підвищення першого пальця не було (рис. 5Б).

Середній бал власного оцінювання відновлених функцій верхньої кінцівки становив 64,2 за Brief MHQ, що відповідав задовільному ступеню відновлення.

У віддалені терміни після реконструкції проксимального ушкодження серединного нерва (строки від 16 до 22 місяців) 14 хворим було проведено корегуючу транспозицію сухожилка поверхневого згинача IV пальця за Bunnel задля відновлення протиставлення першого пальця (рис. 6).

У всіх 14 хворих після транспозиції за Bunnel ми спостерігали відновлення протиставлення першого пальця, відповідно, ефективне відновлення кінцевого захвату (рис. 7).

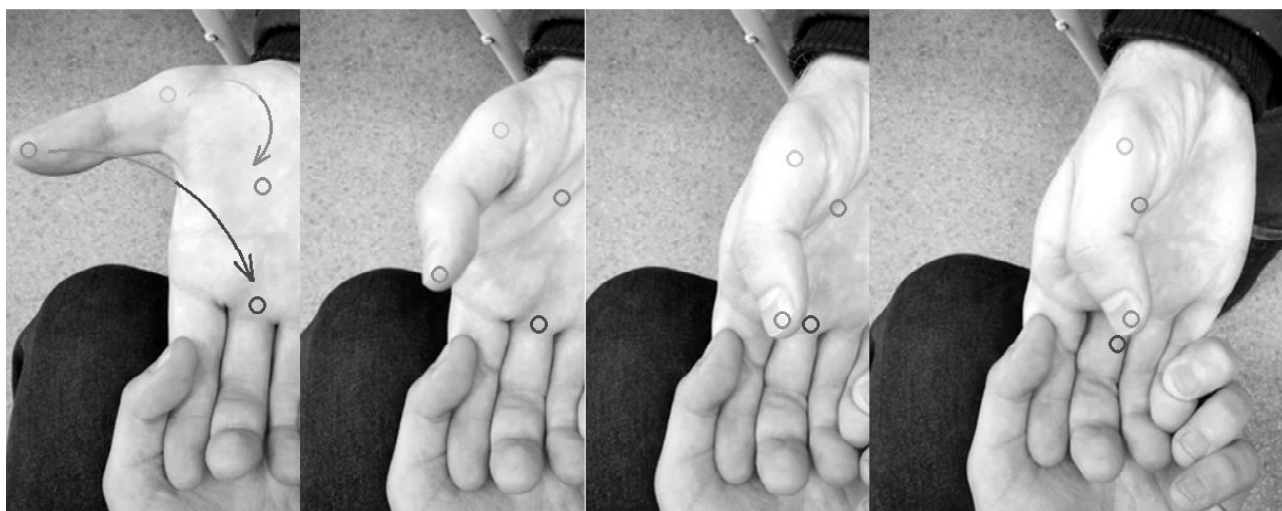
Середній бал власного оцінювання відновлених функцій верхньої кінцівки після корегуючої транспозиції сухожилка за Bunnel становив 78,2 за Brief MHQ, що відповідав доброму ступеню відновлення.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати хірургічного лікування проксимальних ушкоджень серединного нерва проявляються задовільним відновленням м'язів переднього фаціального футляру передпліччя, задовільним відновленням чутливості в автономній зоні іннервації серединного нерва в дистальних відділах верхньої кінцівки та незадовільним відновленням функції м'язів підвищення першого пальця.

2. З метою поліпшення функціональних результатів лікування хворих із проксимальним ушкодженням серединного нерва доцільним є проведення хірургічної реконструкції протиставлення I пальця за рахунок транспозиції сухожилків згиначів пальців.

Перспективним вважаємо формування нового напрямку відновної хірургії, в якому, в межах одного стаціонару, клініки, закладу тощо, повинно бути зосереджено увесь комплекс реконструктивної хірургії, що включатиме як нейрохірургічну, так і ортопедичну високоспеціалізовану допомогу.



**Рис. 7.** Хворий К., 34 роки, 28 місяців після реконструкції проксимального ушкодження серединного нерва методом нейрорафії, 9 місяців після транспозиції за Bunnel.

## Список посилань - References

1. Aids to the examination of the peripheral nervous system. (1977). *Postgraduate Medical Journal*, 53 (621), 419-419. doi:10.1136/pgmj.53.621.419.
2. Assmus, H. (2017). Timing and Decision-Making in Peripheral Nerve Trauma. In Haastert-Talini, K., Assmus, H. & Antoniadis, G. (Eds.). *Modern Concepts of Peripheral Nerve Repair*, 27-39. doi:10.1007/978-3-319-52319-4\_3.
3. Den Dunnen, W. (2001). Sensory nerve function and autotomulation after reconstruction of various gap lengths with nerve guides and autologous nerve grafts. *Biomaterials*, 22 (10), 1171-1176. doi:10.1016/s0142-9612(00)00339-2.
4. Franco, M. J., Nguyen, D. C., Phillips, B. Z., & Mackinnon, S. E. (2016). Intra-neural Median Nerve Anatomy and Implications for Treating Mixed Median Nerve Injury in the Hand. *HAND*, 11 (4), 416-420. doi:10.1177/1558944716643290.
5. Irintchev, A., & Wernig, A. (1994). Denervation and Reinnervation of Muscle: Physiological Effects. In Stennert, E. R., Kreutzberg, G. W., Michel, O. & Jungeblausing, M. (Eds.). *The Facial Nerve*, 28-30. doi:10.1007/978-3-642-85090-5\_7.
6. Isaacs, J., & Ugwu-Oju, O. (2016). High Median Nerve Injuries. *Hand Clinics*, 32 (3), 339-348. doi:10.1016/j.hcl.2016.03.004.
7. Kamal, A. S., & Austin, R. T. (1980). Dislocation of the median nerve and brachial artery in supracondylar fractures of the humerus. *Injury*, 12 (2), 161-164. doi:10.1016/0020-1383(80)90144-8.
8. Mackinnon, S. E., & Yee, A. (Eds.). (2015). 4.4 Nerve Repair. *Nerve Surgery*. doi:10.1055/b-0035-127032.
9. Padayachy, V., Robbs, J. V., Mulaudzi, T. V., Pillay, B., Paruk, N., Moodley, P., & Ramnarain, A. (2010). A retrospective review of brachial artery injuries and repairs-Is it still a "training artery"? *Injury*, 41 (9), 960-963. doi:10.1016/j.injury.2010.01.009.
10. Ramselaar, J. M. (1970). *Tendon Transfers to Restore Opposition of the Thumb*. Stenfert Kroese, Leiden. doi:10.1007/978-94-011-6780-2.
11. Sollerman, C., & Ejeskild, A. (1995). Sollerman Hand Function Test: A Standardised Method and its Use in Tetraplegic Patients. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 29 (2), 167-176. doi:10.3109/02844319509034334.
12. Sunderland, S. (1951). A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*, 74(4), 491-516. doi:10.1093/brain/74.4.491.
13. *Surgical disorders of the peripheral nerves*. By Sir Herbert Seddon, C.M.G. (1972). Edinburgh: Churchill Livingstone. Retrieved from <https://www.amazon.com/Surgical-Disorders-Peripheral-Nerves-Herbert/dp/0443008094>.
14. Waljee, J. F., Kim, H. M., Burns, P. B., & Chung, K. C. (2011). Development of a Brief, 12-Item Version of the Michigan Hand Questionnaire. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 128 (1), 208-220. doi:10.1097/prs.0b013e318218fc51.

**Третяк І.Б., Коваленко І.В., Третякова А.І., Гацкий А.А., Базик А.Н.**  
**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ СОЧЕТАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ СРЕДИННОГО НЕРВА В ПРОКСИМАЛЬНЫХ ОТДЕЛАХ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ**

**Аннотация.** Цель - оценить эффективность реконструктивных вмешательств при проксимальных повреждениях срединного нерва, оценить эффективность ортопедических вмешательств, направленных на замещение функции мышц возвышения первого пальца. Проведен ретроспективный анализ результатов реконструктивных вмешательств у 14 больных с проксимальными повреждениями срединного нерва. В исследовании приняло участие 11 мужчин и 3 женщины, средний возраст исследуемых составил 42,3 года. У всех больных травма срединного нерва сопровождалась повреждением подмышечной (4 случая) и плечевой (10 случаев) артерий. У 5 больных с повреждением срединного нерва реконструктивное вмешательство заключалось в проведении нейрорафии, у девяти больных - аутонейропластики икроножным нервом. Усредненный размер дефекта составлял 7,5 см. Восстановление неврологических функций оценивали при помощи MRC Scale и шкалы Seddon. Каждый больной самостоятельно проводил оценку восстановленных функций при помощи Brief Michigan Hand Questionnaire. При отсутствии эффективного восстановления противопоставления первого пальца, в отдаленные сроки проводили транспозицию сухожилия поверхностного сгибателя IV пальца по методике Bunnel. Установлено, что у 14 больных с проксимальным повреждением срединного нерва, независимо от метода реконструкции, регенерация мышц переднего фасциального футляра предплечья наступила в усредненный срок 12,9 месяцев. Средний балл восстановления силы мышц по MRSC у 14 больных составил: 3,8 балла для длинного сгибателя первого пальца, 4,2 балла для сгибателей пальцев и 4,4 балла для лучевого сгибателя кисти. Восстановление чувствительности в автономной зоне иннервации срединного нерва составило 2,8 баллов по шкале Seddon. Ни у одного больного не наблюдалось эффективного восстановления мышц возвышения первого пальца. Средний балл оценки восстановленных функций по Brief MNQ составил 64,2, что соответствовало удовлетворительной степени восстановления. У всех 14 больных после транспозиции сухожилия по методике Bunnel наблюдалось восстановление эффективного противопоставления первого пальца. Средний балл оценки восстановленных функций по Brief MNQ составил уже 78,2, что соответствовало хорошей степени восстановления. Таким образом, результаты хирургического лечения проксимальных повреждений срединного нерва проявляются удовлетворительным восстановлением мышц переднего фасциального футляра предплечья, удовлетворительным восстановлением чувствительности в автономной зоне иннервации срединного нерва и неудовлетворительным восстановлением функции мышц возвышения первого пальца; восстановление противопоставления первого пальца с помощью транспозиции сухожилий сгибателей пальцев существенно улучшает функциональные результаты.

**Ключевые слова:** проксимальные сочетанные повреждения, срединный нерв, транспозиция сухожилий.

**Tretyak I.B., Kovalenko I.V., Tretyakova A.I., Gatskiy A.A., Bazik A.N.**  
**SURGICAL TREATMENT OF THE CONSEQUENCES OF THE COMPUTED DAMAGE OF THE MEDIAN NERVE IN THE PROXIMAL PART OF THE UPPER LIMB**

**Annotation.** Aim of the study - to assess the efficacy of surgical reconstruction of the combined proximal median nerve injuries, to evaluate the efficacy of the staged orthopedic reconstruction of the thumb opposition. The retrospective analysis of the reconstruction

of 14 proximal median nerve injuries was conducted. 11 men and 3 women were enrolled into the study, mean age of participants was 42,3 years. In all cases proximal median nerve injury was accompanied by either axillary (4 cases) or brachial artery (10 cases) injury. 5 patients received direct repair of the median nerve. 9 patients received autologous grafting of the median nerve with mean gap between the stumps 7,5 cm. Both motor and sensory components of recovery were evaluated with MRC Scale and Seddon Scale respectively. Each patient evaluated the recovered median nerve mediated functions with Brief Michigan Hand Questionnaire. 14 cases with poor or no recovery of thenar muscles required tendon transfer (Bunne'sl transfer) to restore thumb opposition in later terms. Mean terms of recovery of the entire muscle-complex of the anterior surface of the forearm in all 14 patients with proximal median nerve injury was 12,9 months (with no reliable dependence on method of reconstruction). Mean MRC Scale score among all 14 patients was: 3,8 points for *m. flexor pollicis longus*, 4,4 points for *mm. flexores digitorum* and 4,4 points for *m. flexor carpi radialis* respectively. The median nerve mediated sensation recovered to 2,8 points on Seddon scale. Not a single patient showed effective recovery of the thenar muscles. Mean Brief MHQ score was 64,2 points - satisfactory recovery. 14 patients received effective thumb opposition within next 2 months post Bunnel's tendon transfer. Mean Brief MHQ score increased to 78,2 points - good recovery. Surgical reconstruction of proximal median nerve injuries brings satisfying recovery of the entire muscle-complex of the anterior surface of the forearm, as well as the recovery to the median nerve mediated sensory component. Poor or no recovery of the thumb opposition is majorly related to the distance between the site of the lesion and thenar's motor-endplates. Bunnel's tendon transfer dramatically increases functional outcomes at proximal median nerve injuries.

**Keywords:** proximal combined injuries, median nerve, tendon transfer.

---



DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-26

УДК: 616.36-008.83-02-07+[616-002.5+616.98:578.828]-06

## ВИВЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ З ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИМ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ЛЕГЕНЬ

Незгода О.П., Тхоровський М.А., Стрижалковська В.В., Сучок С.О., Кушнір А.А., Маргітич В.О., Дублянський О.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018), Вінницьке обласне спеціалізоване територіальне медичне об'єднання (ВОСТМО) "Фтизіатрія" (с. Бохоники, комплекс будівельних споруд, Вінницька область, Україна, 23233)

Відповідальний за листування:  
e-mail: nezgoda59@gmail.com

Статтю отримано 30 листопада 2017 р.; прийнято до друку 11 січня 2018 р.

**Анотація.** Однчасне призначення протитуберкульозної та антиретровірусної терапії пацієнтам з ВІЛ-інфекцією сприяє розвитку гепатотоксичності, що може супроводжуватись зміною лабораторних та функціональних показників стану печінки. Мета роботи - дослідити функціональний стан печінки у ВІЛ-інфікованих осіб з вперше діагностованим туберкульозом легень без поєднання з хронічним гепатитом С. Обстежено 49 пацієнтів. Контрольну групу склали 25 пацієнти з вперше діагностованим туберкульозом легень, основну - 24 пацієнтів з ВДТБ/ВІЛ ко-інфекцією. Оцінювались дані клінічного, лабораторного (АлАТ, АсАТ, загального білірубіну та його фракцій, загального білка крові) та сонографічного обстеження до лікування та після завершення інтенсивної фази протитуберкульозної терапії. Клінічно прояви інтоксикації регресували швидше в контрольній групі. Спостерігалось статистично значиме підвищення АлАТ у основній групі в порівнянні з контрольною групою після проведення інтенсивної фази лікування ( $p < 0,05$ ). Показники загального білірубіну та білка в обох групах статистично не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). Рівень загального білірубіну в обох групах залишався в межах фізіологічної норми як до початку терапії, так і після неї. Критичного його підвищення, що могло б вказувати на розвиток холестатичного синдрому, не зафіксовано. При рутинному сонографічному дослідженні, що проводилось до лікування та після інтенсивної фази спостерігалось підвищення ехогенності печінки, неоднорідність структури паренхіми органа, розширення внутрішньо-печінкових проток, гепатоспленомегалія. Встановлено наявність пошкодження печінки у пацієнтів з ВІЛ/ТБ-ко-інфекцією вже на долікувальному етапі, що не супроводжувалось вираженою клінічною симптоматикою, тому у хворих з ВІЛ/ТБ-ко-інфекцією доцільно проводити моніторинг маркерних ферментів цитолізу та сонографічну оцінку стану печінки. Попередження розвитку медикаментозного ураження печінки у пацієнтів з ВІЛ/ТБ ко-інфекцією сприяє адекватному проведенню інтенсивної фази лікування ТБ.

**Ключові слова:** ВІЛ/ТБ-ко-інфекція, гепатотоксичність, побічна дія протитуберкульозних препаратів.

### Вступ

Туберкульоз (ТБ) залишається найпоширенішою опортуністичною інфекцією, що вражає ВІЛ-інфікованих осіб та розглядається як часта причина смерті пацієнтів з даною нозологією [2, 7, 9]. Надзвичайно гострою ця проблема залишається в країнах Східної Європи, адже близько 56% осіб з вперше виявленою ВІЛ-інфекцією хворіють на ТБ [2] та в Україні зокрема, що зумовлено соціально-економічною кризою, що поглиблюється через військові дії на сході держави. Зростання захворюваності на СНІД у поєднанні з коінфекцією ТБ/ВІЛ у більшості регіонів України свідчить про зрілість епідемії [5].

Згідно зі статистичними даними в Україні в 2014 році захворюваність на активний туберкульоз у поєднанні зі СНІДом становила 10,4 на 100 тис. осіб, а смертність хворих на ТБ від СНІДу - 4,6 на 100 тис. населення [5].

ВІЛ-інфекція сприяє переходу інфекції, викликаній *Mycobacterium tuberculosis*, в активний ТБ як у осіб, інфікованих недавно, так і в пацієнтів з латентним перебігом захворювання. Для ВІЛ-позитивних хворих з коінфекцією *Mycobacterium tuberculosis* ризик розвитку активного ТБ складає 5-10% за рік, тоді як для осіб,

не інфікованих ВІЛ, ризик дорівнює 5-10% протягом всього життя. Його зростання зумовлене тим, що при прогресуванні ВІЛ-інфекції рівень CD-4+ зменшується приблизно на 50-80/мкл за рік, що вірогідно знижує здатність імунної системи стримувати розмноження та дисемінацію *Mycobacterium tuberculosis* в організмі [2].

Основою лікування ТБ на сучасному етапі є поліхіміотерапія - тривале однчасне призначення кількох протитуберкульозних препаратів, більшість з яких володіють гепатотоксичністю і можуть викликати медикаментозно-індуковане ураження печінки (МІУП). Саме МІУП є причиною переривання хіміотерапії у 11-28% пацієнтів [3]. Поєднання ТБ та ВІЛ інфекції вимагає однчасного призначення антиретровірусної та анти-туберкульозної хіміотерапії таким пацієнтам, проте симультанне лікування ТБ та ВІЛ супроводжується високим медикаментозним навантаженням, побічними діями з боку ліків, потенційним розвитком гепатотоксичності. У даному випадку ураження печінки при туберкульозі і, відповідно, необхідність проведення гепатопротекторної терапії не лише виходить за рамки проблеми побічних реакцій протитуберкульозних пре-



паратів, а й набуває зовсім іншого значення, адже коінфекція ВІЛ/ТБ є несприятливою для стартової терапії і може призводити до розвитку загрозливих для життя станів та госпіталізації [1, 12]. У свою чергу ризик смерті під час лікування ТБ у ВІЛ-інфікованих дорослих, що не отримують АРТ, коливається від 16% до 37% серед тих, у кого CD4+ більше  $0,350 \times 10^9$  кл/л [11].

Усі класи антиретровірусних препаратів і деякі антитуберкульозні препарати, що застосовуються для стартової терапії, такі як Ізоніазид, Рифампіцин, Піразинамід потенційно можуть викликати МІУП. Близько у 15% осіб, що приймають Ізоніазид, розвиваються гепатотоксичні прояви, у 2-3% з'являється жовтяниця [9]. Поява нових протитуберкульозних препаратів, поряд з розширенням можливості терапії туберкульозу, супроводжується збільшенням списку гепатотоксичних засобів і погіршенням функції печінки у відповідь на хіміотерапію [12]. Печінка є одним з основних органів детоксикації, це визначає можливість її ураження, пов'язану з метаболізмом лікарських препаратів [1]. Ліки, що екскретуються печінкою в жовч та ліки, що інгібують процес транспорту жовчних кислот, сприяють її холестатичному ураженню. Гепатоцелюлярна гепатотоксичність зазвичай поєднується зі значним підйомом рівнів АлАТ та АсАТ, що можуть у важких випадках супроводжуватись гіпербілірубінемією. Холестатична гепатотоксичність клінічно проявляється жовтяницею та свербіжем [12].

Висока розповсюдженість коінфекції ТБ у осіб з ВІЛ зумовлює актуальність вивчення змін паренхіми печінки та маркерних ферментів при симультанній антитуберкульозній та антиретровірусній терапії, що визначає науковий напрям.

*Метою* роботи є дослідження функціонального стану печінки у ВІЛ-інфікованих осіб з вперше діагностованим туберкульозом легень без поєднання з хронічним гепатитом С.

### Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилося 49 хворих з вперше діагностованим туберкульозом легень віком від 25 до 51 років, які лікувались в легеневому відділенні №1, №6 та в діагностичному відділенні ВОСТМО "Фтизіатрія" з березня 2017 року по листопад 2017 року. Основну групу (ОГ) становили - 24 хворих та контрольну (КГ) - 25 хворих. До контрольної групи були включені пацієнти з ВДТБ легень, до основної - пацієнти з коінфекцією ВІЛ. Діагноз ВДТБ легень підтверджено на основі анамнестичних, клінічних, інструментальних (рентгенографія або комп'ютерна томографія грудної порожнини), лабораторних методів: мікроскопії мазка, бактеріологічного дослідження, у тому числі з використанням апарата ВАСТЕС MGIT 960 та генетично-молекулярного тесту з визначенням резистентності до рифампіцину - Хpert MBT/Rif; ВІЛ-інфекція - виявленням специфічних антитіл (ІФА та імуноблотинг) та вірусної РНК (ПЛР). Діагноз хронічного гепатиту С виключа-

ли за допомогою визначення наявності специфічних антитіл до HCV (ІФА) та РНК HCV в крові (ПЛР), маркери вірусних гепатитів В та А теж були негативними в даних пацієнтів. Пацієнти отримували стандартну протитуберкульозну хіміотерапію залежно від категорії лікування (згідно з наказом МОЗ №620 від 04.09.2014) [12]. Основна група одночасно приймала антиретровірусну терапію. У обох групах переважали чоловіки: чоловіків у ОГ - 15, у КГ - 14. Середній вік хворих контрольної та основної групи становив відповідно  $42,04 \pm 5,98$  та  $36,29 \pm 6,91$  років. Спостерігався такий розподіл за клінічними формами туберкульозу: дисемінована форма мала місце у 14 хворих (58,3%) основної групи, а в контрольній зустрічалась у 9 хворих (36%), інфільтративна - у 5 хворих (20,85%) основної групи і в 11 хворих (44%) контрольної групи, вогнищева - у 5 хворих (20,85%) з ВІЛ/ТБ коінфекцією та у 5 хворих (20,0%) в контрольній групі. Деструкція спостерігалась у 9 пацієнтів (37,5%) основної групи та у 8 пацієнтів (32%) контрольної групи, активне виділення МБТ - у 12 пацієнтів ОГ та 9 пацієнтів КГ (48% та 37,5% відповідно).

Усі пацієнти мали 4 клінічну стадію ВІЛ-інфекції.

Обстеження проводилось перед початком інтенсивної фази хіміотерапії та після її завершення. Оцінювалась клінічна симптоматика, дані об'єктивного огляду, лабораторних показників (клінічного аналізу крові, сечі, АлАТ, АсАТ, білірубіну, загального білка крові), рівня CD4+-Т-лімфоцитів визначався методом проточної цитофлуориметрії, їх середній рівень становив  $352,75 \pm 146,3$  кл/мкл.

Усім пацієнтам проводилось УЗ-дослідження органів черевної порожнини на апараті Philips HD7, застосовувався конвексний датчик з частотою 2-5 МГц. Визначались розміри печінки, селезінки, прохідність та діаметр основних судин та жовчних проток, ехогенність, наявність вільної рідини в черевній порожнині. Оцінка фіброзу не проводилась.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета комп'ютерних програм Microsoft Excel 2003 та Statistica for Windows 5.5 оцінку різниці між групами проведено за допомогою параметричного t-критерія Стьюдента. Оцінка основної та контрольної груп засвідчили їх порівнюваність ( $p < 0,05$ ).

### Результати. Обговорення

Інтоксикаційний синдром спостерігався у всіх хворих основної групи на початку дослідження і характеризувався наступною симптоматикою: стійке підвищення температури вище  $37,0^\circ\text{C}$  -  $79,2\%$  (19 хворих); загальна слабкість -  $87,5\%$  (21 хворий); схуднення за останній місяць більше 10% маси тіла -  $54,2\%$  (13 хворих). Після інтенсивної фази лікування спостерігається значне зниження проявів інтоксикаційного синдрому в пацієнтів контрольної групи, тоді як в основній зниження працездатності відзначається у 14 пацієнтів ( $58,0\%$ ), загальна слабкість залишається у 13 пацієнтів



Рис. 1. Клінічна симптоматика у ОГ та КГ до інтенсивної фази лікування.

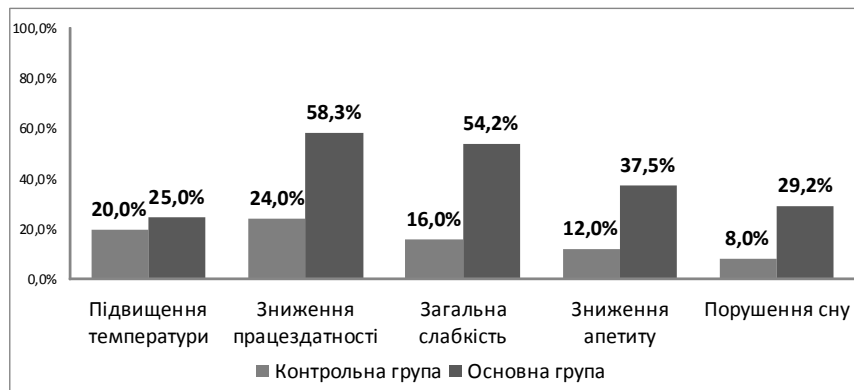


Рис. 2 Клінічна симптоматика у ОГ та КГ після інтенсивної фази лікування.

(54,0%), зниження апетиту - у 9 пацієнтів (37,5%). Детально динаміка інтоксикаційного синдрому в обох групах до та після терапії представлена на рисунках 1, 2.

У загальному аналізі крові у 8 пацієнтів основної групи (33,33%) після лікування спостерігався пойкило- та анізоцитоз, швидкість осідання еритроцитів становила  $20,45 \pm 0,32$  мм/год.

У контрольній групі до початку інтенсивної фази лікування показник АлАТ був у нормі у всіх пацієнтів, після лікування у 8,0% (2 хворих) спостерігалось його підвищення, тоді як у основній групі дані показники становили 33,33% (8 хворих) і 100% (24 хворих) відповідно, що вказує на розвиток цитолізу в пацієнтів з ВІЛ/ТБ ко-інфекцією на тлі симультанного прийому двох схем препаратів. Зростання АсАТ у основній групі після лікування було зафіксоване в 70,83% (17 пацієнтів). У проспективному когортному дослідженні

могло б вказувати на розвиток холестатичного синдрому, не зафіксовано. Середні показники ЗБ після лікування в контрольній групі -  $13,93 \pm 1,3$  мкмоль/л, у основній -  $15,42 \pm 2,08$  мкмоль/л. Підвищення загального білірубину в обох групах відбувається переважно через збільшення прямої фракції.

У ретроспективному когортному дослідженні, проведеному в Jos University Teaching Hospital, Nigeria, симптоматична гепатотоксичність розвинулась у 18,2% пацієнтів на тлі нормальних цитолітичних маркерів та білірубину [8], що ускладнює прогнозування розвитку ускладнень симультанного лікування та потребує ретельного вивчення клінічних та лабораторно-інструментальних даних.

Збільшення розмірів печінки в основній групі зустрічалося у 18 (75,0%) пацієнтів ще до призначення антитуберкульозної терапії. У середньому після лікування передньо-задній розмір правої частки печінки стано-

Таблиця 1. Динаміка активності ферментів цитолізу та загального білірубину.

Фермент	Пацієнти контрольної групи (n=25)		Пацієнти основної групи (n=24)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АлАТ, ммоль/л (N=0,68)	$0,35 \pm 0,05$	$0,50 \pm 0,04$	$0,60 \pm 0,06$	$1,20 \pm 0,16^*$
АсАТ, ммоль/л (N=0,45)	$0,34 \pm 0,03$	$0,46 \pm 0,03$	$0,44 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,04$
Загальний білірубін (мкмоль/л)	$12,12 \pm 1,08$	$13,93 \pm 1,3$	$13,93 \pm 1,3$	$15,42 \pm 2,08$

Примітка. \* - статистична достовірність показників в основній групі порівняно з контрольною ( $p < 0,05$ ).

(Бразилія) підвищення амінотрансфераз у 3 рази та ознаки токсичного гепатиту після початку проведення антитуберкульозної терапії було зафіксоване у 30,6% пацієнтів [6]. У пацієнтів досліджуваної групи середній рівень амінотрансфераз не перевищував нормативні показники більше, ніж удвічі.

Спостерігається статистично значиме підвищення АлАТ у основній групі порівняно з контрольною після інтенсивної фази лікування ( $p < 0,05$ ). Динаміка цитолітичних маркерів до та після інтенсивної фази лікування в обох групах представлена на таблиці 1.

Показники загального білірубину та білка в обох групах статистично не відрізняються ( $p > 0,05$ ). Рівень загального білірубину в обох групах залишався в межах фізіологічної норми як до початку інтенсивної фази лікування, так і після неї. Лише у 2 пацієнтів основної групи (8,3%) після лікування виявлено незначне підвищення загального білірубину вище 20,5 мкмоль/л. Критичного його підвищення, що

Таблиця 2. УЗ-зміни печінки та селезінки.

Зміни при УЗД	Пацієнти основної групи (n=24)			
	До лікування		Після лікування	
	абс.	%	абс.	%
Гепатомегалія	18	75,0	20	83,33
Спленомегалія	16	66,66	17	70,83
Зміни ехогенності печінки	22	91,66	24	100
Неоднорідність паренхіми печінки	12	50,0	18	75,0
Розширення внутрішньо-печінкових жовчних проток	2	8,33	12	50,0

вив  $151,2 \pm 7,1$  мм (норма до 135 мм), вертикальний розмір лівої частки -  $6,38 \pm 3,7$  мм (норма до 68 мм), площа селезінки -  $62,58 \pm 10,16$  см<sup>2</sup> (норма до 45 см<sup>2</sup>).

При рутинному сонографічному дослідженні, що проводилось до лікування та після інтенсивної фази спостерігалось підвищення ехогенності печінки та неоднорідність структури паренхіми органа (табл. 2). Вільної рідини черевній порожнині не виявлено в жодного з пацієнтів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Встановлено наявність пошкодження печінки у пацієнтів з ВІЛ/ТБ-ко-інфекцією вже на долікувальному етапі, що супроводжувалось підвищенням лабораторних показників АлАТ та АсАТ, ознаками її ураження

при УЗ-дослідженні, зокрема підвищенням ехогенності, неоднорідністю структури паренхіми, розширенням внутрішньопечінкових жовчних проток.

2. Наростання реакцій гепатотоксичності не супроводжується вираженою клінічною симптоматикою та розвитком жовтяниці, що ускладнює проведення антитуберкульозної терапії.

3. У хворих з ВІЛ/ТБ-ко-інфекцією доцільно проводити активний моніторинг маркерних ферментів цитолізу та сонографічну оцінку стану печінки з використанням мінімально можливої кількості проти-туберкульозних препаратів.

Попередження розвитку медикаментозного ураження печінки у пацієнтів з ВІЛ/ТБ ко-інфекцією сприяє адекватному проведенню інтенсивної фази лікування ТБ та покращує якість життя пацієнтів.

### Список посилань

1. Баласанянц, Г. С. (2015). Гепатотоксические реакции и гепатопротекторная терапия во фтизиатрии. *Туберкулез и болезни легких*, 8, 48-52.
2. Всемирная Организация Здравоохранения (2006). Туберкулез и ВИЧ-инфекция: тактика ведения пациентов с сочетанной инфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ. Женева, Швейцария, 30.
3. Иванова, Д. А., Борисов, С. Е., Рыжов, А. М. & Иванушкина, Т. Н. (2013). Частота, характер и факторы риска лекарственно-индуцированного поражения печени при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*, 90 (11), 25-31.
4. Наказ МОЗ України №620 від 04.09.2014. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкулезі". Взято з [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20140904\\_0620.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140904_0620.html)
5. Процюк, Р. Г. (2016). Актуальні питання ко-інфекції туберкулез/ВІЛ/СНІД в Україні. *Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*, 1 (24), 84-92.
6. Araljo-Mariz, C., Lopes, E. P., Acioli-Santos, B., Maruza, M., Montarroyos, U. R., Arraes de Alencar, X. R. ... Militão de Albuquerque, M. de F. P. (2016). Hepatotoxicity during Treatment for Tuberculosis in People Living with HIV/AIDS. *PLoS ONE*, 11 (6), e0157725. doi: 10.1371/journal.pone.0157725.
7. Han, S. H., Zhou, J., Lee, M. P., Zhao, H., Chen, Y-MA, Kumarasamy, N. ... Choi, J. Y. (2014). Prognostic significance of the interval between the initiation of antiretroviral therapy and the initiation of anti-tuberculosis treatment in HIV/tuberculosis-coinfected patients: results from the TREAT Asia HIV Observational Database. *HIV Medicine*, 15, 77-85. DOI: 10.1111/hiv.12073.
8. Isa, S. E., Ebonyi, A. O., Shehu, N. Y., Idoko, P., Anejo-Okopi, J. A. ... Jimoh H. O. (2016). Antituberculosis drugs and hepatotoxicity among hospitalized patients in Jos, Nigeria. *International Journal of Mycobacteriology*, 5, 21-26. doi: 10.1016/j.ijmyco.2015.10.001.
9. Ramanathan, R. & Sivanesan, K. (2017). Investigations on the Influence of Zidovudine in the Pharmacokinetics of Isoniazid and Its Hepatotoxic Metabolites in Rats. *Journal of Pharmacy Practice*, XX (X), 1-10. DOI: 10.1177/0897190017735424.
10. Siika, A. M., Yiannoutsos, C. T., Wools-Kaloustian, K. K., Musick, B. S., Mwangi, A. W., Diero, L. O. ... Carter, J. E. (2013). Active Tuberculosis Is Associated with Worse Clinical Outcomes in HIV-Infected African Patients on Antiretroviral Therapy. *PLOS ONE*, 8 (1), e53022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053022>.
11. Uthman, O. A., Okwundu, C., Gbenga, K., Volmink, J., Dowdy, D., Zumla, A. & Nachega, J. B. (2015). Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis. A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 163 (1), 32-45. doi:10.7326/M14-2979.
12. Yimer, G., Gry, M., Amogne, W., Makonnen, E., Habtewold, A., Petros, Z. ... Akiillu, E. (2014). Evaluation of Patterns of Liver Toxicity in Patients on Antiretroviral and Anti-Tuberculosis Drugs: A Prospective Four Arm Observational Study in Ethiopian Patients. *PLoS ONE*, 9 (4), e94271. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094271>.

## References

- Balasanayanc, G. S. (2015). Gepatotoksicheskie reakcii i gepatoprotekornaya terapiya vo ftiziiatrii. [Hepatotoxic reactions and hepatoprotective therapy in phthisiology]. *Tuberkulez i bolezni legkih - Tuberculosis and lung diseases*, 8, 48-52.
- Vsemirnaya Organizaciya Zdravohraneniya (2006). Tuberkulez i VICH-infekciya: taktika vedeniya pacientov s sochetanno infekciej. Klinicheskij protokol dlya Evropejskogo regiona VOZ. [Tuberculosis and HIV infection: tactics of managing patients with co-infection. Clinical protocol for the WHO European Region]. Zheneva, Shvejcarsiya - Geneva, Switzerland, 30.
- Ivanova, D. A., Borisov, S. E., Ryzhov, A. M. & Ivanushkina, T. N. (2013). Chastota, karakter i faktory riska lekarstvenno-inducirovannogo porazheniya pecheni pri lechenii vperve vyavlenyh bolnyh tuberkulezom. [Frequency, nature and risk factors of drug-induced liver damage in the treatment of newly diagnosed tuberculosis patients]. *Tuberkulez i bolezni legkih - Tuberculosis and lung diseases*, 90 (11), 25-31.
- Nakaz MOZ Ukrainy №620 vid 04.09.2014. "Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry tuberkulozi". ["On approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care for tuberculosis"]. Vziato z - Retrieved from [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20140904\\_0620.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140904_0620.html)
- Protsiuk, R. H. (2016). Aktualni pytannia ko-infektsii tuberkuloz/VIL/SNID v Ukraini. [Topical issues of co-infection TB / HIV / AIDS in Ukraine]. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia - Tuberculosis, pulmonary diseases, HIV infection*, 1 (24), 84-92.
- Araljo-Mariz, C., Lopes, E. P., Acioli-Santos, B., Maruza, M., Montarroyos, U. R., Arraes de Alencar, X. R. ... Milipto de Albuquerque, M. de F. P. (2016). Hepatotoxicity during Treatment for Tuberculosis in People Living with HIV/AIDS. *PLoS ONE*, 11 (6), e0157725. doi: 10.1371/journal.pone.0157725.
- Han, S. H., Zhou, J., Lee, M. P., Zhao, H., Chen, Y-MA, Kumarasamy, N. ... Choi, J. Y. (2014). Prognostic significance of the interval between the initiation of antiretroviral therapy and the initiation of anti-tuberculosis treatment in HIV/tuberculosis-coinfected patients: results from the TREAT Asia HIV Observational Database. *HIV Medicine*, 15, 77-85. DOI: 10.1111/hiv.12073.
- Isa, S. E., Ebonyi, A. O., Shehu, N. Y., Idoko, P., Anejo-Okopi, J. A. ... Jimoh H. O. (2016). Antituberculosis drugs and hepatotoxicity among hospitalized patients in Jos, Nigeria. *International Journal of Mycobacteriology*, 5, 21-26. doi: 10.1016/j.ijmyco.2015.10.001.
- Ramanathan, R. & Sivanesan, K. (2017). Investigations on the Influence of Zidovudine in the Pharmacokinetics of Isoniazid and Its Hepatotoxic Metabolites in Rats. *Journal of Pharmacy Practice*, XX (X), 1-10. DOI: 10.1177/0897190017735424.
- Siika, A. M., Yiannoutsos, C. T., Wools-Kaloustian, K. K., Musick, B. S., Mwangi, A. W., Diero, L. O. ... Carter, J. E. (2013). Active Tuberculosis Is Associated with Worse Clinical Outcomes in HIV-Infected African Patients on Antiretroviral Therapy. *PLOS ONE*, 8 (1), e53022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053022>.
- Uthman, O. A., Okwundu, C., Gbenga, K., Volmink, J., Dowdy, D., Zumla, A. & Nachega, J. B. (2015). Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis. A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 163 (1), 32-45. doi:10.7326/M14-2979.
- Yimer, G., Gry, M., Amogne, W., Makonnen, E., Habtewold, A., Petros, Z. ... Aklillu, E. (2014). Evaluation of Patterns of Liver Toxicity in Patients on Antiretroviral and Anti-Tuberculosis Drugs: A Prospective Four Arm Observational Study in Ethiopian Patients. *PLoS ONE*, 9 (4), e94271. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094271>.

**Незгода А.П., Тхоровский М.А., Стрижалковская В.В., Сучок С.А., Кушнир А.А., Маргитич В.А., Дублянський А.В.**

#### ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

**Резюме.** Одновременное назначение противотуберкулезной и антиретровирусной терапии пациентам с ВИЧ-инфекцией способствует развитию гепатотоксичности, что может сопровождаться изменением лабораторных и функциональных показателей состояния печени. Цель работы - исследовать функциональное состояние печени в ВИЧ-инфицированных лиц с впервые диагностированным туберкулезом легких без сочетания с хроническим гепатитом С. Обследовано 49 пациентов. Контрольную группу составили 25 пациентов с впервые диагностированным туберкулезом легких, основную - 24 пациента с ВДТБ/ВИЧ-ко-инфекцией. Произведена оценка данных клинического, лабораторного (АлАТ, АсАТ, общего билирубина и его фракций, общего белка крови) и сонографического обследования до начала лечения и после завершения интенсивной фазы противотуберкулезной терапии. Клинически проявления интоксикации регрессировали быстрее в контрольной группе. Отмечалось статистически значимое повышение АлАТ в основной группе в сравнении с контрольной группой после проведения интенсивной фазы лечения ( $p < 0,05$ ). Показатели общего билирубина и белка в обеих группах статистически не отличались ( $p > 0,05$ ). Уровень общего билирубина в обеих группах оставался в пределах физиологической нормы как до начала терапии, так и после него. Критического его повышения, что указывало бы на развитие холестатического синдрома, не зафиксировано. В ходе рутинного сонографического исследования, что проводилось до лечения и после интенсивной фазы, наблюдалось повышение эхогенности печени, неоднородность структуры паренхимы органа, расширение внутривенных протоков, гепатоспленомегалия. Таким образом, установлено наличие повреждения печени у пациентов с ВИЧ/ТБ-ко-инфекцией уже на долечном этапе, что не сопровождалось выраженной клинической симптоматикой, поэтому у больных с ВИЧ/ТБ-ко-инфекцией целесообразно проводить активный мониторинг маркерных ферментов цитолиза и сонографическую оценку состояния печени. Предупреждение развития медикаментозного поражения печени у пациентов с ВИЧ/ТБ ко-инфекцией способствует адекватному проведению интенсивной фазы лечения ТБ.

**Ключевые слова:** ВИЧ/ТБ-ко-инфекция, гепатотоксичность, побочное действие противотуберкулезных препаратов.

**Nezgodia O.P., Thorovsky M.A., Stryzhalkovska V.V., Suchok S.O., Kushnir A.A., Margitich V.O., Dublyansky A.V.**  
**STUDY OF THE FUNCTIONAL STATE OF LIVER IN HIV-INFECTED PERSONS WITH THE FIRST DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS**

**Summary.** Simultaneous administration of anti-TB and antiretroviral therapy to patients with HIV contributes to the development of

hepatotoxicity, which may be accompanied by a change in the laboratory and functional parameters of the liver. The purpose of the work is to investigate the functional state of the liver in HIV-infected persons with the first diagnosed pulmonary tuberculosis without combining with chronic hepatitis C. 49 patients were examined. The control group consisted of 25 patients with the first diagnosed pulmonary tuberculosis, the main - 24 patients with VDTB/HIV co-infection. The data of clinical, laboratory (ALT, AST, total bilirubin and its fractions, total protein of blood) and ultrasound examination before treatment and after the completion of the intensive phase of anti-TB therapy were evaluated. Clinically manifestations of intoxication were regressed more quickly in the control group. There was a statistically significant increase ALT in the main group compared to the control group after the intensive phase of treatment ( $p < 0.05$ ). Levels of total bilirubin and protein in both groups were not statistically different ( $p > 0.05$ ). The level of total bilirubin in both groups remained within the limits of physiological norm both before and after therapy. There was no significant increase those indicators, which could show the development of cholestasis syndrome. In the routine ultrasound study, conducted before and after the intensive phase, increased echogenicity of the liver, heterogeneity of the structure of the organ parenchyma, expansion of the intrahepatic ducts, hepatosplenomegaly. The presence of liver damage in patients with HIV/TB-co-infection was established at the pre-treatment stage, which wasn't accompanied by severe clinical symptoms, consequently, in patients with HIV/TB co-infection it is expedient to conduct active monitoring of marker enzymes for cytolysis and ultrasound evaluation of liver status. The prevention of the development of medical liver damage in patients with HIV/TB co-infection contributes to the adequate implementation of an intensive phase of TB treatment.

**Keywords:** HIV/TB co-infection, hepatotoxicity, side effects of anti-TB drugs.

---

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-27

УДК: 617.753-76:617.713-002-07+577.11

## ВПЛИВ ТРИВАЛОГО НОСІННЯ М'ЯКИХ КОНТАКТНИХ ЛІНЗ НА ПОКАЗНИКИ ОКИСНО-ВІДНОВНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ГЛУТАТІОНУ, ПЕРОКСИДАЦІЇ ЛІПІДІВ ТА СТАН МЕМБРАН КЛІТИН І КЛІТИННИХ СТРУКТУР ЕПІТЕЛІЮ РОГІВКИ

Великсар Т.А., [Леус М.Ф.], Гайдамака Т.Б., Міхейцева І.М., Дрожжина Г.І., Коломійчук С.Г.  
ДУ "Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України" (Французський бульвар, буд. 49/51, м. Одеса, Україна, 65061)

Відповідальний за листування:  
e-mail: tveliksar@gmail.com

Статтю отримано 20 грудня 2017 р.; прийнято до друку 22 лютого 2018 р.

**Анотація.** Усе частіше в світі віддають перевагу контактним лінзам при корекції порушень рефракції. Однак контактні лінзи мають властивість порушувати біохімічний склад сльози. Мета - визначити вплив тривалого користування силікон-гідрогелевими контактними лінзами на показники окисно-відновного потенціалу глутатіону, пероксидації ліпідів та стабільність мембран клітин і субклітинних структур рогівки епітелію за допомогою визначення маркерних ферментів в сльозі. В сльозній рідині досліджуваних проводили визначення активності лактатдегідрогенази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, кислої фосфатази, сукцинатдегідрогенази, глутатіону (відновленої і окисленої форм) і продуктів перекисного окислення ліпідів (малоновий діальдегід, дієнові кон'югати). Досліджувані розділені на дві групи: основна група (72 людини) - пацієнти з міопією легкого та середнього ступеня, що користуються контактними лінзами і контрольна група (33 людини) - пацієнти з міопією легкого та середнього ступеня, що використовують для корекції окуляри. Виявлено значуще підвищення активності лактатдегідрогенази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в сльозній рідині пацієнтів основної групи більш ніж на 33 і 26%, відповідно, а також значиме підвищення активності кислої фосфатази більш ніж на 21%, сукцинатдегідрогенази більш, ніж на 18% у порівнянні з КГ. Вивчення рівня продуктів ПОЛ у сльозі основної групи показало значне їх накопичення, а також відмічено порушення глутатіонового балансу в порівнянні з контрольною групою. Виявлено залежність біохімічних змін складу сльози від тривалості носіння контактних лінз. Отже, при тривалому носінні МКЛ у пацієнтів порушується прооксидантно-антиоксидантна рівновага в тканинах поверхні ока, зокрема в рогівці, відбувається активація вільно-радикальних процесів і зниження антиокисних резервів, що веде до руйнування клітинних та субклітинних мембран. Припускаємо, що медикаментозна корекція даних патологічних змін допоможе запобігти розвитку важких ускладнень контактної корекції.

**Ключові слова:** рогівка, м'яка контактна лінза, епітелій рогівки, клітинна мембрана, лактатдегідрогеназа, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, кисла фосфатаза, сукцинатдегідрогеназа, глутатіон, перекисне окислення ліпідів.

### Вступ

Близько 120-140 мільйонів чоловік у світі користуються контактними лінзами (КЛ), 87-89% з них користуються м'якими контактними лінзами (МКЛ) [9, 10].

З моменту створення контактних лінз вчені намагались визначити, чому при їх використанні рогівка стає більш сприйнятливою до інфекції, що відбувається з поверхнею ока і, які механізми цих процесів.

За даними Schein та ін., частота розвитку ускладнень у користувачів МКЛ в 1989 становила 4 на 10 000 користувачів денного носіння лінз і 20 на 10 000 користувачів пролонгованого носіння, а в 2005 році, за даними Holden та ін. 4.6 на 10 000 користувачів денного носіння лінз і 19.3 на 10 000 користувачів пролонгованого [5, 6]. Таким чином незважаючи на всі розробки і удосконалення в індустрії МКЛ, поки не вдалося знизити ризик розвитку ускладнень при контактній корекції.

Існує безліч факторів що сприяють розвитку кератитів при носінні МКЛ таких як гіпоксія рогівки, стан сльозної плівки, режим і тривалість носіння лінз, розчин для очищення МКЛ.

Здатність лінзи пропускати кисень є важливою, але далеко не єдиною умовою "здорового" носіння МКЛ [5].

Позбавлення від гіпоксії не означає повного позбавлення від, викликаних носінням лінз, запальних процесів, таких як синдром "червоного ока", кератити, периферичні виразки рогівки або ендотельміті.

МКЛ мають властивість порушувати біохімічний склад сльози, вони щільно прилягають до поверхні рогівки, виключаючи, знижуючи або навпаки збільшуючи в ній наявність ряду специфічних компонентів, або провокуючи появу нових, що і призводить до окислення ліпідів сльози, денатурації і відкладенню білків [11, 12].

Склад сльози відображає стан тканин ока, зокрема, рогівки і є індикатором виявлення її патологічних станів [3, 7, 8, 10]. У літературі є окремі відомості про біохімічні зміни в сльозі при носінні МКЛ, однак їх недостатньо для чіткого розуміння механізму цих зрушень. Відомо, що носіння МКЛ протягом двох годин вже викликає зрушення до анаеробного метаболізму в рогівці, про що говорить підвищення активності лактатдегідрогенази в сльозі і наявність гіпоксичного набряку рогівки (внаслідок ферментативної дисфункції ендотеліальних насосів) [13].

У розвитку кератитів, асоційованих з носінням МКЛ

важливе значення мають процеси інфікування, гіпоксії, порушення сльозопродукції, неефективність розчинів по догляду за лінзами і порушення режиму використання МКЛ. Необхідно глибше дослідити механізми, до теперішнього часу недостатньо вивчені, які дозволять зрозуміти патогенез розвитку патологічних змін в тканинах переднього відділу ока, індукованих контактними лінзами.

*Мета* - визначити вплив тривалого користування силікон-гідрогелевими контактними лінзами на показники окисно-відновного потенціалу глутатіону, пероксидації ліпідів та стабільність мембран клітин і субклітинних структур рогівки епітелію за допомогою визначення маркерних ферментів в сльозі.

### Матеріали та методи

Дослідження проведені у 105 пацієнтів (201 око) з міопією легкого та середнього ступеня. Пацієнти були розділені на дві групи. Основна група (ОГ) - 72 особи (136 очей) - пацієнти з міопією легкого та середнього ступеня, які тривалий час користуються силікон-гідрогелевими м'якими контактними лінзами. Контрольна група (КГ) - 33 особи (65 очей) - пацієнти з міопією легкого та середнього ступеня, що користуються корекцією окулярами.

Серед 72 пацієнтів основної групи було 57 (79,2%) жінок і 15 (20,8%) чоловіків. Середній вік становив 31,1 ( $\pm$  SD 5,6) років, від 21 до 50 років. Тривалість носіння м'яких КЛ становила в середньому (10,8 $\pm$ 7,3SD) років, від 1 до 41 року. Середня рефракція ока склала (-4,16 $\pm$ 1,42SD) D. Середня гострота зору без корекції - (0,11 $\pm$ 0,09SD), від 0,01 до 0,4, з максимальною корекцією від 0,12 до 1,2, в середньому (0,84 $\pm$ 0,24SD). Усі пацієнти практично не пред'являли суб'єктивних скарг, звертались з приводу заміни м'яких контактних лінз. Усі досліджувані використовували м'які контактні лінзи, що відносяться до першої групи за класифікацією FDA - неіонні низькогідрофільні м'які контактні лінзи (до 50% вмісту води).

Пацієнти основної групи були поділені на підгрупи за тривалістю носіння МКЛ, від 1 до 5 років користування - 24 людини (46 очей), 6-10 років - 20 людей (37 очей), більше 10 років - 28 людей (53 ока).

У контрольній групі було 33 пацієнти, з них 25 (75,8%) жінок і 8 (24,2%) чоловіків. Середній вік склав (29,8 $\pm$ 5,6SD) років, від 22 до 51 років ( $p=0,15$ ). Середня рефракція ока склала (-3,87 $\pm$ 1,35SD) D ( $p=0,17$ ). Гострота зору без корекції в середньому (0,24 $\pm$ 0,18SD) ( $p=0,0000$ ), від 0,01 до 0,7, з корекцією (0,88 $\pm$ 0,2SD), від 0,4 до 1,2 ( $p=0,28$ ).

Сльоза досліджуваних збиралась на фільтрувальний папір і містилась в пробірку Еппендорф. У сльозній рідині визначали активність лактатдегідрогенази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, кислотої фосфатази, сукцинатдегідрогенази, глутатіону (відновленої і окисленої форм) і продуктів перекисного окислення ліпідів (малоновий діальдегід, дієнові кон'югати) [2].

Визначення активності лактатдегідрогенази вироб-

лено за методом Н. Bergmeyer, що ґрунтується на оцінці швидкості ферментативного окислення відновленого нікотинамідаденіндинуклеотида при утворенні лактату з пірувату, яка реєструвалась спектрофотометрично по зменшенню оптичної щільності досліджуваного розчину при довжині хвилі 340 нм [2].

Визначали активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази за методом G. Lohr. Принцип методу заснований на зміні швидкості відновлення НАДФ (НАДФН) в інкубаційному середовищі при насичуючих концентраціях субстратів, кофакторів і оптимальному значенні рН при довжині хвилі 340 нм [2].

Активність кислотої фосфатази визначали мікрометодом, принцип якого заснований на визначенні концентрації вільного органічного компонента субстрату - паранітрофенілфосфату, що утворюється в результаті дії ферменту при довжині хвилі 410 нм [2].

Активність сукцинатдегідрогенази визначали мікрометодом, заснованого на визначенні концентрації феріціаніду, що утворюється в результаті дії ферменту при довжині хвилі 420 нм [2].

Вимірювання оптичної щільності досліджуваних розчинів проводили на спектрофотометрі "Specol-210" в 1-см кюветі.

Принцип методу визначення відновленого глутатіону. В результаті реакції між глутатіоном та метилглюксалем в присутності ферменту глюксілази відбувається утворення кон'югату S-лактоілглутатіона, що має максимум поглинання при довжині хвилі 240 нм. Для вимірювання використовували спектрофотометр СФ-26 і довжину хвилі 240 нм [4].

Принцип методу визначення окисленої форми глутатіону полягає в тому, що в результаті ферментативного відновлення глутатіону глутатіонредуктазою відбувається окислення відновленої форми НАДФ (НАДФН<sub>2</sub>), зниження кількості якого реєструють спектрофотометрично при довжині хвилі 340 нм.

Діапазон визначеної кількості відновленої і окисленої форми складає від 5 до 200 мкг/мл в досліджуваному розчині. Середнє значення коефіцієнта варіації для визначення глутатіону в зазначеному діапазоні відновленої форми - 4,0%, окисленої форми - 5,0%. Для вимірювань використовували спектрофотометр СФ-26 з робочим діапазоном за шкалою "оптична щільність" в оптимальному інтервалі від 0,1-0,5. Вміст глутатіону виражали в мкмоль/л [4, 7].

Принцип методу визначення вмісту малонового діальдегіду полягає в тому, що при температурі 100°C в кислому середовищі малоновий діальдегід реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений тріметиновий комплекс з максимумом поглинання при довжині хвилі 532 нм.

Оптичну щільність верхньої фази вимірювали на спектроколориметрі "Specol-210" при довжині хвилі 535 нм проти бутанола.

Коефіцієнт варіації методики - 5,2% [4].

Принцип методу визначення дієвих кон'югатів полягає в тому, що при перекисному окисненні ліпідів на стадії утворення вільних радикалів у молекулах поліненасичених вищих жирних кислот виникає система сполучених подвійних зв'язків, що супроводжується появою нового максимуму в спектрі поглинання 233 нм.

Оптичну щільність досліджуваного розчину вимірювали на спектрофотометрі СФ-26 при 233 нм проти етилового спирту.

Уміст дієвих кон'югатів розраховували з урахуванням молярного коефіцієнта екстинкції  $2,2 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{см}^{-1}$  і виражали в мкмоль/мл [7].

Аналіз даних проведено з використанням статистичної програми за допомогою пакета SPSS 11.0[1].

### Результати. Обговорення

В основній групі при тривалості носіння МКЛ 1-5 років активність лактатдегідрогенази була підвищена до  $(5,79 \pm 0,47)$  мкмоль/хв·л<sup>-1</sup>, що становило 133,1% по відношенню до КГ  $(4,35 \pm 0,3)$  мкмоль/хв·л<sup>-1</sup> ( $p < 0,05$ ). При тривалості носіння МКЛ 6-10 років активність лактатдегідрогенази була підвищена до  $(6,42 \pm 0,54)$  мкмоль/хв·л<sup>-1</sup>, що становило 147,6% по відношенню до КГ ( $p < 0,01$ ). При тривалості носіння МКЛ більше 10 років активність лактатдегідрогенази була підвищена до  $(7,32 \pm 0,52)$  мкмоль/хв·л<sup>-1</sup>, що становило 168,3% по відношенню до КГ ( $p < 0,01$ ) (табл. 1).

Показники активності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази у пацієнтів ОГ при тривалості носіння МКЛ 1-5 років були підвищені до  $(11,95 \pm 0,74)$  мкмоль/хв·л<sup>-1</sup>, складаючи 125,8% у порівнянні з КГ  $(9,5 \pm 0,62)$  мкмоль/хв·л<sup>-1</sup> ( $p < 0,05$ ). При тривалості носіння МКЛ 6-10 років активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази була підви-

щена до  $(13,04 \pm 0,92)$  мкмоль/хв·л<sup>-1</sup>, що становило 137,3% по відношенню до КГ ( $p < 0,01$ ). При тривалості носіння МКЛ більше 10 років активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази була підвищена до  $(14,48 \pm 0,87)$  мкмоль/хв·л<sup>-1</sup>, що становило 152,4% по відношенню до КГ ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

У пацієнтів ОГ активність кислої фосфатази в слюзній рідині при тривалості користування МКЛ 1-5 років була підвищена до  $(16,42 \pm 1,14)$  мккат/л, що склало 121,3% в порівнянні з показниками контрольної групи  $(13,54 \pm 0,74)$  мккат/л ( $p < 0,05$ ). При тривалості користування 6-10 років -  $(17,95 \pm 1,44)$  мккат/л, що складає 132,6% відносно КГ ( $p < 0,01$ ). При користуванні більше 10 років -  $(19,87 \pm 1,25)$  мккат/л, що складає 146,8% відносно КГ ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Показники активності сукцинатдегідрогенази у пацієнтів ОГ при тривалості носіння МКЛ 1-5 років були підвищені до  $(21,16 \pm 1,35)$  мккат/л, складаючи 117,8% у порівнянні з КГ  $(17,96 \pm 0,82)$  мккат/л ( $p < 0,05$ ). При тривалості носіння МКЛ 6-10 років -  $(22,56 \pm 1,43)$  мккат/л, що становило 125,6% по відношенню до КГ ( $p < 0,01$ ). При тривалості носіння МКЛ більше 10 років активність сукцинатдегідрогенази була підвищена до  $(24,25 \pm 1,37)$  мккат/л, що становило 135,0% по відношенню до КГ ( $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Аналіз активності окисно-відновних ферментів слюзної рідини пацієнтів з тривалим носінням м'яких контактних лінз, виявив статистично значуще підвищення активності лактатдегідрогенази та глюкозо-6-фосфатдегідрогенази - більш, ніж на 33 і 26% , відповідно.

У нормі показники активності зазначених ферментів в слюзній рідині відображають ступінь деструкції рогівки епітелію, так як вони локалізовані в цитоплазмі еп-

**Таблиця 1.** Активність лактатдегідрогенази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, кислої фосфатази та сукцинатдегідрогенази в слюзній рідині у пацієнтів з міопією легкого та середнього ступеня основної та контрольної групи.

Біохімічні показники	Статистичні показники	Контрольна група (n=65)	Основна група		
			користування МКЛ 1-5 років (n=46)	користування МКЛ 6-10 років (n=37)	користування МКЛ більше 10 років (n=53)
Лактат-дегідрогеназа, нмоль/хв. мл	M	4,35	5,79	6,42	7,32
	m	0,30	0,47	0,54	0,52
	p	-	<0,05	<0,01	<0,01
	%	100,0	133,1	147,6	168,3
Глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназа, нмоль/хв. мл	M	9,50	11,95	13,04	14,48
	m	0,62	0,74	0,92	0,87
	p	-	<0,05	<0,01	<0,001
	%	100,0	125,8	137,3	152,4
Кисла фосфатаза, нкат/мл	M	13,54	16,42	17,95	19,87
	m	0,74	1,14	1,44	1,25
	p	-	<0,05	<0,01	<0,001
	%	100,0	121,3	132,6	146,8
Сукцинатдегідрогеназа, кат/мл	M	17,96	21,16	22,56	24,25
	m	0,82	1,35	1,43	1,37
	p	-	<0,05	<0,01	<0,001
	%	100,0	117,8	125,6	135,0

**Примітка.** n - кількість обстежених очей; p - рівень значущості відмінностей по відношенню до КГ.



**Таблиця 2.** Вміст глутатіону, малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів в слюзній рідині пацієнтів основної та контрольної групи.

Біохімічні показники	Статистичні показники	Контрольна група (n=65)	Основна група		
			користування МКЛ 1-5 років (n=46)	користування МКЛ 6-10 років (n=37)	користування МКЛ більше 10 років (n=53)
Глутатіон відновлений мкмоль/л	M	103,45	84,02	78,12	71,58
	m	6,42	6,12	6,14	5,80
	p	-	<0,05	<0,01	<0,001
	%	100,0	81,2	75,5	69,2
Глутатіон окислений мкмоль/л	M	27,52	32,97	34,81	36,82
	m	1,82	1,74	2,10	2,05
	p	-	<0,05	<0,05	<0,01
	%	100,0	119,8	126,5	133,8
GSH/ GSSG		3,76	2,55	2,24	1,94
Малоновий діальдегід, нмоль/л	M	4,57	5,72	6,32	6,72
	m	0,34	0,35	0,47	0,40
	p	-	<0,05	<0,01	<0,001
	%	100,0	125,2	138,3	147,0
Дієнові кон'югати, нмоль/л	M	0,47	0,55	0,58	0,61
	m	0,03	0,03	0,04	0,04
	p	-	<0,05	<0,05	<0,01
	%	100,0	117,0	123,4	129,8

**Примітка.** n - кількість обстежених очей; p - рівень значущості відмінностей по відношенню до КГ.

ітеліальних клітин. Виявлення в слюзній рідині підвищеної активності даних ферментів свідчить про інтенсивність руйнування клітинних елементів рогової оболонки під впливом контактних лінз.

У цих же умовах нами виявлено підвищення активності маркерного лізосомального ферменту кислотої фосфатази - більш ніж на 21%, активність маркерного мітохондріального ферменту сукцинатдегідрогенази була підвищена більш, ніж на 18% у слюзній рідині пацієнтів, які тривалий час використовували м'які контактні лінзи в порівнянні з контрольною групою.

Виявлено значуще збільшення активності досліджуваних метаболітів в слюзі в залежності від тривалості носіння МКЛ, що вказує на залежність стану мембран клітин поверхні ока від терміну користування МКЛ. В середньому при тривалості носіння лінз більше 10 років активність лактатдегідрогенази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, кислотої фосфатази та сукцинатдегідрогенази зростає на 50% від показників слюзи пацієнтів, які користуються окулярами.

Дані про вміст глутатіону, малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів у слюзній рідині пацієнтів основної та контрольної груп представлені в таблиці 2.

Рівень відновленого глутатіону в основній групі був на 19-31% достовірно нижче по відношенню до контрольної групи в залежності від строку носіння МКЛ. Рівень окисленого глутатіону в основній групі був вище на 20-34%, у порівнянні з показником в контрольній групі (p<0,05).

З огляду на роль глутатіону в процесах детоксикації, можна вважати, що дисбаланс даної системи призводить до ослаблення захисно-приспосувального потенці-

алу рогівки та інших структур переднього відділу ока при тривалому носінні м'яких контактних лінз.

Вивчення рівня продуктів пероксидації ліпідів у слюзній рідині основної групи показало значне накопичення продуктів ПОЛ в порівнянні з контрольною. Так, рівень вторинного продукту ПОЛ малонового діальдегіду в основній групі був статистично значимо підвищений на 25-47% (в залежності від терміну користування МКЛ) по відношенню до контрольної групи (p<0,05). Вміст первинних продуктів ПОЛ дієнових кон'югатів у слюзній рідині пацієнтів основної групи при тривалості носіння МКЛ 1-5 років був підвищений на 17%, проте ці зміни не носили статистично значущого характеру (p>0,05), а при носінні МКЛ довше 5 років вміст дієнових кон'югатів був підвищений на 23-30% щодо контрольної групи (p<0,05).

Отримані результати підтверджують попереднє положення, що під впливом контактної корекції прискорюються процеси деструкції клітинних і внутрішньоклітинних мембранних структур епітелію поверхні ока, зокрема рогівки через активацію процесів пероксидації ліпідів мембран, зниження відновного статусу глутатіону і антиоксидантного потенціалу в передньому відділі ока, що виражається в збільшенні нормального вмісту в слюзі продуктів перекисного окислення ліпідів і порушенні глутатіонового балансу. Ці зміни мають пряму залежність від терміну користування лінзами.

У патогенезі патохімічних відхилень, виявлених нами в слюзній рідині в умовах застосування контактної корекції, лежать процеси, пов'язані з підвищенням лабільності мембранних компонентів епітеліальних клітин і субклітинних органел. В основі такого процесу

може бути недостатня забезпеченість тканини рогівки киснем і утворення, внаслідок цього, недоокислених продуктів метаболізму, таких як альдегіди, кислоти та ін. Як відомо, в цих умовах відбувається стимуляція процесів перекисного окислення ліпідів, що може призводити до пошкодження ліпідних компонентів мембранних структур.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. При тривалому носінні м'яких контактних лінз підвищується лабільність мембран клітин епітелію рогівки, про що свідчить статистично значуще підвищення активності в сльозній рідині внутрішньоклітинних окисно-відновних ферментів: лактатдегідрогенази більш, ніж на 33%, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази - більш, ніж на 26%.

2. Відзначено підвищення лабільності мембран внутрішньоклітинних структур клітин епітелію рогівки, на що вказує підвищення активності в сльозній рідині лізосомального ферменту кислоти фосфатази більш,

ніж на 21% та мітохондріального ферменту сукцинат-дегідрогенази - більш, ніж на 18%

3. При тривалості носіння лінз більше 10 років активність досліджуваних ферментів зростає на 50% у середньому від показників сльози пацієнтів, які користуються окулярами.

4. При тривалому носінні м'яких контактних лінз у пацієнтів порушується прооксидантно-антиоксидантна рівновага в тканинах переднього відділу ока, зокрема в рогівці, відбувається активація вільно-радикальних процесів і зниження антиокисних резервів, що веде до руйнування клітинних та субклітинних мембран.

Отримані результати доповнюють та деталізують дані про патогенез впливу контактної корекції на поверхню ока, що допомагає практикуючим лікарям більше розуміти причини виявлених клінічних змін поверхні ока при контактній корекції та визначитись з необхідною терапією цих змін. Пошук ефективної антиоксидантної, мембраностабілізуючої терапії при користуванні м'якими контактними лінзами є актуальним і може допомогти в профілактиці тяжких ускладнень контактної корекції.

### Список посилань

1. Наследов, А. (2005). *SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках*. Спб.: Питер. ISBN 5-318-00703-1.
2. *Новые методы биохимического анализа*. Ленинград: Изд-во Ленинградского университета, 1991.
3. Петрович, Ю. А. & Терехина, Н. А. (1990). Биохимия слезы и ее изменения при патологии. *Вопросы медицинской химии*, 36, 13-18. Взято с <http://pbmc.ibmc.msk.ru/index.php/ru/article/PBMC-1990-36-3-13-ru>.
4. Choy, C. K., Cho, P., Benzie, I. F. & Ng, V. (2004). Effect of one overnight wear of orthokeratology lenses on tear composition. *Optom. Vis. Sci.*, 81 (6), 414-420. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201714>.
5. Dart, J. K., Radford, C. F., Minassian, D., Verma, S. & Stapleton F. (2008). Risk factors for microbial keratitis with contemporary contact lenses: a case-control study. *Ophthalmology*, 115 (10), 1647-1654. doi:10.1016/j.ophtha.2008.05.003
6. Diec, J., Tilia, D., Thomas, V. (2017). Comparison of Silicone Hydrogel and Hydrogel Daily Disposable Contact Lenses. *Eye Contact Lens*, Jan 17. doi: 10.1097/ICL.0000000000000363.
7. Ichijima, H., Ohashi, J. & Cavanagh, H. D. (1992). Effect of contact-lens-induced hypoxia on lactate dehydrogenase activity and isozyme in rabbit cornea. *Cornea*, 11 (2), 108-113.
8. Iskeleli, G., Y., Karakoc, Y., Akdeniz-Kayhan, B., Kayhan, U., Gurler, B. & Ozkan, S. (1999). Comparison of tear lactate dehydrogenase activities of different types of contact lens wearers and normal control group. *CLAO J.*, 25 (2), 101-104. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10344295>.
9. Joseph, T. B. (2005). Contact Lens Spectrum's annual report of major corporate and product developments and events in the contact lens industry in 2004, as well as predictions for 2005. *Cont. Lens Spectr.*, 1, 26-31.
10. Morgan, P. B., Woods, C. A., Tranoudis, I. G., Tranoudis, I. G., Helland, M., Efron, N. Nichols, J. J. (2012). International contact lens prescribing in 2011. *Cont. Lens Spectr.*, 10, 26-31. Retrieved from <https://www.clspectrum.com/issues/2012/january-2012/international-contact-lens-prescribing-in-2011>.

11. Willcox, M. D. (2017). Is There a Role for Inflammation in Contact Lens Discomfort? *Eye Contact Lens*, 43 (1), 5-16. doi: 10.1097/ICL.0000000000000343.
12. Zhang, H., Zhao, F. D., Hutchinson, S. W., Sun, W., Ajami, N. J., Lai, S. ... Zhou, X. (2017). Conjunctival Microbiome Changes Associated With Soft Contact Lens and Orthokeratology Lens Wearing. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 58 (1), 128-136. doi: 10.1167/iovs.16-20231.
13. Ziadi, M., Moiroux, P., d'Athis, P., Bron, A., Brun, J. M. & Creuzot-Garcher, C. (2002). Assessment of induced corneal hypoxia in diabetic patients. *Cornea*, 21 (5), 453-457. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12072718>.

### References

1. Nasledov, A. (2005). *SPSS kompyuternyj analiz dannyh v psihologii i socialnyh naukah. [SPSS computer data analysis in psychology and social sciences]*. Спб.: Питер - St. Petersburg: Peter. ISBN 5-318-00703-1.
2. *Novye metody biohimicheskogo analiza. [New methods of biochemical analysis]*. Leningrad: Izd-vo Leningradskogo universiteta - Leningrad: Publishing House of Leningrad University, 1991.
3. Petrovich, Yu. A. & Terehina, N. A. (1990). Biohimiya slезы i ee izmeneniya pri patologii. [Biochemistry of tears and its changes in pathology]. *Voprosy medicinskoj himii - Questions of medical chemistry*, 36, 13-18. Vzyato s <http://pbmc.ibmc.msk.ru/index.php/ru/article/PBMC-1990-36-3-13-ru>.
4. Choy, C. K., Cho, P., Benzie, I. F. & Ng, V. (2004). Effect of one overnight wear of orthokeratology lenses on tear composition. *Optom. Vis. Sci.*, 81 (6), 414-420. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15201714>.
5. Dart, J. K., Radford, C. F., Minassian, D., Verma, S. & Stapleton F. (2008). Risk factors for microbial keratitis with contemporary contact lenses: a case-control study. *Ophthalmology*, 115 (10), 1647-1654. doi:10.1016/j.ophtha.2008.05.003
6. Diec, J., Tilia, D., Thomas, V. (2017). Comparison of Silicone Hydrogel and Hydrogel Daily Disposable Contact Lenses. *Eye Contact Lens*, Jan 17. doi: 10.1097/ICL.0000000000000363.

7. Ichijima, H., Ohashi, J. & Cavanagh, H. D. (1992). Effect of contact-lens-induced hypoxia on lactate dehydrogenase activity and isozyme in rabbit cornea. *Cornea*, 11 (2), 108-113.
8. Iskeleli, G., Y., Karakoc, Y., Akdeniz-Kayhan, B., Kayhan, U., Gurler, B. & Ozkan, S. (1999). Comparison of tear lactate dehydrogenase activities of different types of contact lens wearers and normal control group. *CLAO J.*, 25 (2), 101-104. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10344295>.
9. Joseph, T. B. (2005). Contact Lens Spectrum's annual report of major corporate and product developments and events in the contact lens industry in 2004, as well as predictions for 2005. *Cont. Lens Spectr.*, 1, 26-31.
10. Morgan, P. B., Woods, C. A., Tranoudis, I. G., Tranoudis, I. G., Helland, M., Efron, N. ... Nichols, J. J. (2012). International contact lens prescribing in 2011. *Cont. Lens Spectr.*, 10, 26-31. Retrieved from <https://www.clspectrum.com/issues/2012/january-2012/international-contact-lens-prescribing-in-2011>.
11. Willcox, M. D. (2017). Is There a Role for Inflammation in Contact Lens Discomfort? *Eye Contact Lens*, 43 (1), 5-16. doi: 10.1097/ICL.0000000000000343.
12. Zhang, H., Zhao, F. D., Hutchinson, S. W., Sun, W., Ajami, N. J., Lai, S. ... Zhou, X. (2017). Conjunctival Microbiome Changes Associated With Soft Contact Lens and Orthokeratology Lens Wearing. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 58 (1), 128-136. doi: 10.1167/iovs.16-20231.
13. Ziadi, M., Moiroux, P., d'Athis, P., Bron, A., Brun, J. M. & Creuzot-Garcher, C. (2002). Assessment of induced corneal hypoxia in diabetic patients. *Cornea*, 21 (5), 453-457. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12072718>.

**Велисар Т.А., **Леус Н.Ф.**, Гайдамака Т.Б., Михейцева І.М., Дрожжина Г.І., Коломійчук С.Г.**  
**ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО НОШЕНИЯ МЯГКИХ КОНТАКТНЫХ ЛИНЗ НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА ГЛУТАТИОНА, ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СОСТОЯНИЕ МЕМБРАН КЛЕТОК И КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР ЭПИТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ**

**Аннотация.** Все чаще в мире отдают предпочтение контактным линзам при коррекции нарушений рефракции. Однако контактные линзы имеют свойство нарушать биохимический состав слезы. Цель - определить влияние длительного пользования силикон-гидрогелевыми контактными линзами на показатели окислительно-восстановительного потенциала глутатиона, перекисного окисления липидов и стабильность мембран клеток и субклеточных структур роговицы эпителия посредством определения маркерных ферментов в слезе. В слезной жидкости исследуемых производили определение активности лактатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, кислой фосфатазы, сукцинатдегидрогеназы, глутатиона (восстановленной и окисленной форм) и продуктов перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты). Исследуемые разделены на две группы: основная группа (72 человек) - пациенты с миопией легкой и средней степени, пользующиеся контактными линзами, контрольная группа (33 человека) - пациенты с миопией легкой и средней степени, пользующиеся очковой коррекцией. Выявлено значимое повышение активности лактатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в слезной жидкости пациентов основной группы более чем на 33 и 26% соответственно, а так же значимое повышение активности кислой фосфатазы более чем на 21% и сукцинатдегидрогеназы более чем на 18% в сравнении с контрольной группой. Изучение уровня продуктов ПОЛ в слезной жидкости основной группы показало значительное их накопление, так же обнаружено нарушение глутатионового баланса по сравнению с контрольной группой. Выявлена зависимость биохимических изменений состава слезы от длительности ношения контактных линз. Следовательно, при длительном ношении МКЛ у пациентов нарушается прооксидантно-антиоксидантное равновесие в тканях поверхности глаза, в частности в роговице, происходит активация свободно-радикальных процессов и снижение антиокислительных резервов, что ведет к разрушению клеточных и субклеточных мембран. Предполагаем, что медикаментозная коррекция данных патологических изменений поможет предотвратить развитие тяжелых осложнений контактной коррекции.

**Ключевые слова:** роговица, мягкая контактная линза, эпителий роговицы, клеточная мембрана, лактатдегидрогеназа, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, кислая фосфатаза, сукцинатдегидрогеназа, глутатион, перекисное окисление липидов.

**Veliksar T.A., **Leus M.F.**, Haydamaka T.B., Mykheitseva I.M., Drozhzhina G.I., Kolomiychuk S.G.**  
**INFLUENCE OF LONG-TERM USING OF SOFT CONTACT LENSES ON INDICATORS OF OXIDATIVE-REDUCING POTENTIAL OF GLUTATHIONE, PEROXIDATION OF LIPIDS, AND THE STATE OF CELL MEMBRANES AND CELLULAR STRUCTURES OF THE EPITHELIUM OF THE CORNEA**

**Annotation.** Contact lenses are increasingly used worldwide for correcting refraction disorders. However, contact lenses can destroy a biochemical composition of the tear. Purpose - to determine the effect of long-term use of silicone-hydrogel contact lenses on the parameters of the oxidation-reduction potential of glutathione, lipid peroxidation and the stability of cell membranes and subcellular structures of the cornea of the epithelium by identifying marker enzymes in a tear. We determined the activity of lactate dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, acid phosphatase, succinate dehydrogenase, glutathione (recovered and oxidized forms) and products of lipid peroxidation (malonic dialdehyde, diene conjugates) in tears of patients divided into two groups. Study group comprised 72 people - mild and moderate myopia patients continuously wearing soft contact lenses. Control group consisted of 33 people - mild and moderate myopia patients, spectacles wearers. We revealed a significant increase in the activity of lactate dehydrogenase and glucose-6-phosphate dehydrogenase by >33% and >26%, respectively, as well as a significant increase in the activity of acid phosphatase by >21% and of succinate dehydrogenase by >18% in the study group patients comparing to controls. The study of the level of products of lipid peroxidation in the tear fluid of the main group showed a significant accumulation of them, as well as a violation of the glutathione balance in comparison with the control group. The dependence of biochemical changes in the composition of the tear on the duration of contact lens wear has been revealed. Therefore, with prolonged wearing of MKL, prooxidant-antioxidant equilibrium in the tissues of the eye surface, in particular in the cornea, is violated, activation of free radical processes and reduction of antioxidant reserves occur, which leads to destruction of cellular and subcellular membranes. We assume that the medical correction of these pathological changes will help prevent the development of severe complications of contact correction.

**Keywords:** cornea, soft contact lens, corneal epithelium, cell membrane, lactate dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, acid phosphatase, succinate dehydrogenase, glutathione, lipid peroxidation.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-28

УДК: 618.14-006.36-08-039.73:618.3/.5-036

## ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ ПІСЛЯ УДОСКОНАЛЕНОЇ МЕТОДИКИ КОНСЕРВАТИВНОЇ МІОМЕКТОМІЇ

Голяновський О.В., Будченко М.А.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра акушерства та гінекології №1 (вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112)

Відповідальний за листування:  
e-mail: golyanovskyy@bigmir.net

Статтю отримано 28 листопада 2017 р.; прийнято до друку 3 січня 2018 р.

**Анотація.** Кількість хірургічних втручань у матці, включаючи консервативну міомектомію у жінок репродуктивного віку, значно зросла, і, відповідно, збільшився відсоток пацієнток з рубцем на матці. Жінкам складно скласти план вагітності, щоб визначити найкращий спосіб та час пологів. Після проведеної міомектомії планувати вагітність потрібно не раніше, ніж через 6 місяців після операції (за умови нормального самопочуття і відсутності ускладнень). Особливістю перебігу вагітності після міомектомії є наявність рубців на матці, важливі обсяг та характер проведеної операції. Пологи через природні пологові шляхи можуть бути дозволені фахівцями в наступних випадках: при відсутності загострень у відновному періоді; якщо лабораторно-інструментальні дослідження підтверджують факт повноцінності нижнього сегмента матки; при розташуванні плаценти поза рубцевою тканиною порожнини матки; при відповідності тазу матері голівці плоду; при обов'язковому відстеженні процесу пологів за допомогою моніторів; при можливості проведення кесаревого розтину в терміновому порядку, але не пізніше, ніж через 7-12 годин після прийняття рішення про втручання. Ми запропонували інноваційний підхід - консервативна міомектомія, що виконується за допомогою електрхірургічних методів (аргоноплазмової коагуляції та радіохвильового скальпеля) та такі препарати, як терліпресин (синтетичний аналог вазопресину), Defensal (антиспайковий бар'єр). Проведене клінічне дослідження визначило ефективність комплексної методики хірургічного лікування лейоміоми матки з використанням сучасних медикаментозних засобів та технічного супроводу для покращення репродуктивної функції у пролікованих жінок.

**Ключові слова:** лейоміома матки, репродуктивний вік, консервативна міомектомія, вагітність, пологи.

### Вступ

Згідно з даними статистики, в останні роки значно зросла кількість оперативних втручань на матці, в тому числі консервативної міомектомії у жінок репродуктивного віку, і відповідно, збільшився відсоток пацієнток, що мають рубець на матці. Таким жінкам складно скласти план вагітності, встановити найкращий спосіб і час розродження. Тому актуальність питання про можливість пологів після хірургічного видалення лейоматозних вузлів в наші дні як ніколи велика [1, 6].

Лейоміома матки - це доброякісна гормонозалежна пухлина, яка розвивається з клітин міометрію. У більшості жінок захворювання проявляється у віці після 35 років. Останнім часом відзначається стійка тенденція до омолодження захворювання. Нерідко лейоміома виявляється у молодих жінок, в тому числі під час вагітності [2, 4, 8].

У 60% жінок захворювання протікає безсимптомно. Пацієнтки відмічають порушення менструального циклу, появу нерегулярних кровотеч. Лейоміома великих розмірів здавлює сусідні органи, приводячи до порушення сечовипускання і дефекації. Характерно виникнення хронічного тазового болю. У частини жінок єдиним симптомом є безпліддя [1, 2, 7, 10].

Хірургічне лікування лейоміоми показано в наступних ситуаціях: лейоміома матки у жінки, яка планує вагітність; лейоміома матки в поєднанні з безпліддям або невиношуванням вагітності; розміри лейоматозних вузлів від 2 до 10 см; стрімке зростання лейоміоми;

ускладнень лейоміоми (некроз пухлини, здавлення сусідніх органів, порушення функції сечового міхура і прямої кишки) [4, 5].

Консервативна міомектомія є операцію з видалення одиночних або множинних лейоміом зі збереженням матки. Як правило, таку операцію проводять жінкам репродуктивного віку, які бажають ще мати вагітність і не мають протипоказань. Видалення лейоміоми матки може проводитися лапароскопічним або відкритим доступом [1, 4, 9, 10].

Вагітність після консервативної міомектомії. Після проведеної міомектомії планувати вагітність потрібно не раніше ніж через 6 місяців після операції (за умови нормального самопочуття і відсутності ускладнень). Статистичні дані свідчать, що майже у 37% жінок з лейоміою матки спостерігається безпліддя, тобто вагітність після міомектомії і проведеного курсу реабілітаційних заходів настає не завжди. Це пов'язано з тим, що вагітність найбільш часто настає в перші 6 місяців після міомектомії, коли відновний період ще не закінчився і часто настає її переривання. Репродуктивні втрати багато в чому залежать від тривалості розвитку міоми матки, і розмірів пухлини [1, 6, 7].

Особливістю перебігу вагітності після міомектомії є наявність рубців на матці, і провідне значення має обсяг і характер виконаної операції. Так, після консервативної міомектомії неспроможність рубця становить до 21%, тобто основним фактором виношування вагітності

після міомектомії є функціонально-морфологічний стан рубця. Крім того, можливий розвиток наступних ускладнень: мимовільний викидень; загроза переривання вагітності; передчасні пологи; низьке розташування плаценти; передлежання плаценти; щільне прикріплення, вращення та пророщення плаценти; тазове передлежання плода; косе або поперечне положення плода; плацентарна недостатність і супутня затримка розвитку плода; розрив матки по рубцю [2, 3, 5, 6].

Пологи після міомектомії. Пологи через природні пологові шляхи можуть бути дозволені фахівцями в наступних випадках: при відсутності загострень у відновному періоді; якщо лабораторно-інструментальні дослідження підтверджують факт повноцінності нижнього сегмента матки; при розташуванні плаценти поза рубцевою тканиною порожнини матки; при відповідності тазу матері голівці плоду; при обов'язковому відстеженні процесу пологів за допомогою моніторів; при можливості проведення кесаревого розтину в терміновому порядку, але не пізніше ніж через п'ятнадцять хвилин після прийняття рішення про втручання. При недотриманні одного з пунктів пологи вести природним шляхом забороняється [4, 6, 7].

Після будь-якого виду міомектомії (без розтину або з розкриттям порожнини матки) при обтяженому акушерському анамнезі: тазовому передлежанні плода, перенесеній вагітності, плацентарній недостатності, віку жінки старше 30 років, показано виконання планового кесарського розтину [2, 3, 8].

*Мета дослідження* - дослідити ефективність інноваційного підходу лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку для зменшення ускладнень під час вагітності та пологів.

### Матеріали та методи

Запропонований нами інноваційний підхід полягає в виконанні консервативної міомектомії з використанням розчину терліприсину (синтетичний аналог вазопресину), поліфункціонального антиспайкового розчину та технічного супроводу хірургічного втручання радіохвильовим скальпелем та застосування аргоноплазмової коагуляції тканин.

У ході дослідження на клінічних базах кафедри акушерства та гінекології №1 НМАПО імені П. Л. Шупика було проліковано 76 жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. З них 37 жінкам (контрольна група) виконували консервативну міомектомію за традиційною методикою та 39 жінкам (основна група) проводили консервативну міомектомію за нашим інноваційним підходом. Групи жінок, які увійшли до дослідження були репрезентативними за віком, паритетом і соматичною захворюваністю. Після хірургічного лікування пацієнтки отримували комплексну антирецидивну терапію. Через

### Список посилань

1. Адамян, Л. В., Зарубиани, З. Р. & Киселев, С. И. (2012). Лапароскопия и гистерорезектоскопия в хирургическом

6 місяців лікування було відмінено, розпочата преградна підготовка та за умов нормального самопочуття і відсутності ускладнень жінкам було рекомендовано вступати в вагітність природним шляхом.

### Результати. Обговорення

У дослідній групі не відмічалась поява рецидивів захворювання протягом трьох років спостереження, через 6 місяців після операції самостійно завагітніло 18 жінок, з яких у 12 пацієнток пологи були завершені через природні пологові шляхи та у 6 пацієнток - шляхом кесарева розтину. Ще 21 пацієнтка дослідної групи завагітніла через рік та більше після лікування. У контрольній групі рецидиви захворювання були виявлені у 5 пацієнток, протягом першого року після хірургічного лікування лейоміоми вагітностей не було, протягом другого завагітніло 19 пацієнток, з яких 8 жінок народили через природні пологові шляхи, а іншим було виконано кесарів розтин. Такі результати в дослідній групі, на нашу думку, свідчать про відсутність злук в черевній порожнині та про формування спроможного рубця на матці після консервативної міомектомії, що спричинено дією поліфункціонального антиспайкового розчину, який ефективно профілакує утворення злук у черевній порожнині після оперативного втручання та використання аргоноплазмової коагуляції, перевагами якої є відсутність контакту електрода з тканинами, що виключає мікробну контамінацію, можливість контролю глибини і площі коагуляції, відсутність пошкодження навколишніх тканин та сприяє формуванню спроможного рубця на матці, а також зменшує об'єм крововтрати.

По тематиці дослідження у літературі відсутні дані результатів досліджень за останні 3 роки, тому тема нашого дослідження є особливо актуальною.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Відсутність злук в черевній порожнині та формування спроможного рубця на матці після консервативної міомектомії значно збільшує фертильність прооперованих пацієнток та приводить до кращих результатів розродження.

Продовження досліджень запропонованої нами методики дозволить підвищити ефективність хірургічного лікування лейоміоми матки та значно вплине на подальше виконання репродуктивної функції жінками. Впровадження в практичну діяльність комплексу організаційних заходів, сучасної медикаментозної профілактики/лікування та органозберігаючого методу хірургічного втручання дозволить знизити кількість гістеректомій у жінок репродуктивного віку, що приведе до покращення репродуктивної функції даного контингенту та якості життя жіночого населення.

лечении миомы матки у женщин детородного возраста. *Акушерство и гинекология*, 3, 40-4.

2. Базанов, П. А. & Волков, Н. И. (2012). Миома матки и нарушения репродуктивной функции. *Проблемы репродукции*, 4 (8), 16-8.
  3. Буянова, С. Н., Логутова, Л. С. & Бабунашвили, Е. Л. (2013). Репродуктивный прогноз при миоме матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 3 (4), 47-9.
  4. Вихляева, Е. М. (2010). О стратегии и тактике ведения больных с миомой матки. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*, 3, 21-2.
  5. Andersen, J. (2010). Growth factors and cytokines in uterine leiomyomas. *Semin. Reprod. Endocrinol.*, 14 (3), 269-82. DOI: 10.1055/s-2007-1016336.
  6. Bendifallah, S., Brun, J. L. & Fernandez, H. J. (2011). Myomectomy for infertile women: the role of surgery. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, 40 (8), 885-901. DOI: 10.1016/j.jgyn.2011.09.014.
  7. Candiani, G. B. & Fedele, L. (2011). Risk of recurrence after myomectomy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 98 (4), 385-9. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1991.tb13429.x>.
  8. Fauconnier, A. & Chapron, C. (2010). Recurrence of leiomyomata after myomectomy. *Human Reproduction Update*, 6 (6), 595-602.
  9. Li, T. C., Mortimer, R. & Cooke, I. D. (1999). Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Hum. Reprod.*, 14 (7), 1735-1740.
  10. Rolli, R., Favilli, A., Acanfora, M. M., Scuderi, G., Di Renzo, G. C. & Gerli, S. (2012). Vaginal myomectomy is a safe and feasible procedure: A retrospective study of 46 cases. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 38 (9), 1201-1205. doi:10.1111/j.1447-0756.2012.01852.x.
2. Bazanov, P. A. & Volkov, N. I. (2012). Mioma матки i narusheniya reproduktivnoy funktsii. [Uterine fibroids and reproductive disorders]. *Problemy reprodukcii - Reproduction problems*, 4 (8), 16-8.
  3. Buyanova, S. N., Logutova, L. S. & Babunashvili, E. L. (2013). Reproductivnyy prognoz pri miome матки. [Reproductive prognosis for uterine myoma]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa - The Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist*, 3 (4), 47-9.
  4. Vihlyayeva, E. M. (2010). O strategii i taktike vedeniya bolnykh s miomoy матки. [On the strategy and tactics of managing patients with uterine myoma]. *Vestnik Rossiyskoj associacii akusherov-ginekologov - Bulletin of the Russian Association of Obstetricians and Gynecologists*, 3, 21-2.
  5. Andersen, J. (2010). Growth factors and cytokines in uterine leiomyomas. *Semin. Reprod. Endocrinol.*, 14 (3), 269-82. DOI: 10.1055/s-2007-1016336.
  6. Bendifallah, S., Brun, J. L. & Fernandez, H. J. (2011). Myomectomy for infertile women: the role of surgery. *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction*, 40 (8), 885-901. DOI: 10.1016/j.jgyn.2011.09.014.
  7. Candiani, G. B. & Fedele, L. (2011). Risk of recurrence after myomectomy. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 98 (4), 385-9. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1991.tb13429.x>.
  8. Fauconnier, A. & Chapron, C. (2010). Recurrence of leiomyomata after myomectomy. *Human Reproduction Update*, 6 (6), 595-602.
  9. Li, T. C., Mortimer, R. & Cooke, I. D. (1999). Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Hum. Reprod.*, 14 (7), 1735-1740.
  10. Rolli, R., Favilli, A., Acanfora, M. M., Scuderi, G., Di Renzo, G. C. & Gerli, S. (2012). Vaginal myomectomy is a safe and feasible procedure: A retrospective study of 46 cases. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 38 (9), 1201-1205. doi:10.1111/j.1447-0756.2012.01852.x.

## References

1. Adamyan, L. V., Zarubiani, Z. R. & Kiselev, S. I. (2012). Laparoskopiya i gisterorezektoskopiya v hirurgicalheskom lechenii miomy матки u zhenshin detородного vozrasta. [Laparoscopy and hysteroresectoscopy in the surgical treatment of uterine fibroids in women of childbearing age].

Голяновський О.В., Будченко М.А.

## ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПОСЛЕ УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ МЕТОДИКИ КОНСЕРВАТИВНОЙ МИОМЭКТОМИИ

**Аннотация.** Количество хирургических вмешательств на матке, включая консервативную миомэктомию у женщин репродуктивного возраста, значительно возросло, и, соответственно, увеличился процент пациенток с рубцом на матке. Женщинам сложно составить план беременности, чтобы определить наилучший способ и время родов. После проведенной миомэктомии планировать беременность нужно не ранее, чем через 6 месяцев после операции (при условии нормального самочувствия и отсутствия осложнений). Особенностью течения беременности после миомэктомии является наличие рубцов на матке, важны объем и характер проводимой операции. Роды через естественные родовые пути могут быть разрешены специалистами в следующих случаях: при отсутствии обострений в восстановительном периоде; если лабораторно-инструментальные исследования подтверждают факт полноценности нижнего сегмента матки; при расположении плаценты вне рубцовой ткани полости матки; при соответствии таза матери головке плода; при обязательном отслеживании процесса родов с помощью мониторов; при возможности проведения кесарева сечения в срочном порядке, но не позднее чем через пятнадцать минут после принятия решения о вмешательстве. Мы предложили инновационный подход - консервативная миомэктомиа, что выполняется с помощью электрохирургических методов (аргоноплазмовой коагуляции и радиоволнового скальпеля) и такие препараты, как терлипессин (синтетический аналог вазопрессина), Defensal (антиспайковий бар'єр). Проведенное клиническое исследование определило эффективность комплексной методики хирургического лечения миомы матки с использованием современных медикаментозных средств и технического сопровождения для улучшения репродуктивной функции у пролеченных женщин.

**Ключевые слова:** лейомиома матки, репродуктивный возраст, консервативная миомэктомиа, беременность, роды.

Golyanovskyy O.V., Budchenko M.A.

## PREVENTION OF PREGNANCY AND SICKNESS AFTER A SUSTAINED METHOD OF CONSERVATIVE MYOMECTOMY

**Annotation.** The number of surgical interventions in the uterus, including conservative myomectomy in women of reproductive age, has increased significantly, and, accordingly, the percentage of patients with a scar on the uterus has increased. It is difficult for women to make a pregnancy plan, to determine the best way and time of delivery. After the performed myomectomy, pregnancy planning is required not earlier than 6 months after the operation (provided the normal state of health and absence of complications).

*The peculiarity of the course of pregnancy after myomectomy is the presence of scarring on the uterus, and the importance of the volume and nature of the operation performed. Childbirth through natural birth lines can be resolved by specialists in the following cases: in the absence of exacerbations in the recovery period; if laboratory-instrumental studies confirm the fact of the fullness of the lower segment of the uterus; at placental placenta outside the scar tissue of the uterus; when the mother's pelvis matches the fetal head; with obligatory tracking of childbirth process using monitors; if possible, a cesarean section urgently, but not later than fifteen minutes after the decision to intervene. We proposed innovative approach is conservative myomectomy performed using electrosurgical techniques (argon plasma coagulation and radio wave scalpel) and such medications as Terlipressin (synthetic analogue of vasopressin), Defensal (anti-adhesion barrier). The conducted clinical research has determined the effectiveness of the complex method of surgical treatment of uterine leiomyomas with the use of modern drugs and technical support for the improvement of reproductive function in treated women.*

**Keywords:** *leiomyoma of the uterus, reproductive age, conservative myomectomy, pregnancy, childbirth.*

---

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-29

УДК: 618.56 - 06:618.14 - 002] - 07 - 036.- 092/.6

## ОПТИМІЗАЦІЯ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З ПІСЛЯПОЛОГОВИМИ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПІСЛЯ ВАКУУМ-АСПІРАЦІЇ МАТКИ В РАМКАХ МЕТОДУ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ

Булавенко О.В., Остап'юк Л.Р., Рудь В.О., Волошиновський А.С., Малий Т.С.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: lesya\_ost@ukr.net

Статтю отримано 9 січня 2018 р.; прийнято до друку 16 лютого 2018 р.

**Анотація.** Зростання частоти післяпологових гнійно-запальних захворювань потребує розробки нових підходів до їх ранньої діагностики та лікування. Мета дослідження - вибір оптимального часу для проведення мануальної вакуум-аспірації при післяпологовому ендометриті та контроль стану хворих після неї в рамках методу флуоресцентної спектроскопії. Проаналізовано результати лікування 392 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в гінекологічному відділенні №2 Вінницького міського клінічного пологового будинку №2. З них відібрано 120 хворих, для діагностики яких, окрім стандартного алгоритму було включено метод флуоресцентної спектроскопії. Мануальну вакуум-аспірацію було проведено у 96 випадках (80,0%). У 15% хворих після вакуум-аспірації порожнини матки дослідження сироватки крові за допомогою методу флуоресцентної спектроскопії проводилось у динаміці. У 92,8% з них було зафіксоване підвищення інтенсивності флуоресценції та зсув тах у короткохвильову область, що було достовірною ознакою покращення стану хворих. Таким чином, покращення стану хворих після вакуум-аспірації було на належному рівні підтверджено в рамках методу флуоресцентної спектроскопії, який є достовірним методом діагностики післяпологових гнійно-запальних захворювань.

**Ключові слова:** ендометрит, метод флуоресцентної спектроскопії, мануальна вакуум-аспірація.

### Вступ

Висока частота післяпологових гнійно-запальних захворювань на перший погляд виглядає парадоксальною проблемою на початку 21 століття, в період високих досягнень медичної науки. Цей факт стосується як країн, що розвиваються, так і високорозвинених країн. Для країн з низьким рівнем розвитку серед етіологічних чинників на перший план виходить низький соціально-економічний рівень населення, висока поширеність інфекцій, що передаються статевим шляхом, хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів. Щодо країн з високим рівнем розвитку, то серед основних чинників слід відзначити планування вагітності у жінок пізнього репродуктивного віку, з наявною екстрагенітальною патологією, в тому числі важкою, з цукровим діабетом та ожирінням. Слід окремо виділити зростання частоти кесаревого розтину у країнах з високим рівнем розвитку, а також можливість проведення кесаревого розтину за бажанням жінки без наявності відповідних клінічних показів. Оперативне розродження в Україні проводиться в 16% [5], тоді як в Сполучених Штатах Америки - в 31,1% [6]. В той же час материнська смертність при оперативному розродженні є значно вищою, ніж при всіх видах вагінальних пологів [4]. Усі ці фактори не дають можливості прогнозувати зниження найближчим часом частоти розвитку гнійно-септичних ускладнень в післяпологовому періоді.

Єдиним методом верифікації діагнозу післяпологового ендометриту (ПЕ) є гістологічне дослідження ендометрія, при проведенні якого виявляють запаль-

ну лімфолейкоцитарну інфільтрацію після 9 доби післяпологового періоду. Для проведення цієї діагностики потрібно попередньо провести мануальну вакуум-аспірацію порожнини матки. Цей метод є менш травматичним, ніж вишкрібання. Багатьох практичних лікарів акушер-гінекологів цікавить вибір оптимального часу проведення мануальної вакуум-аспірації при післяпологових гнійно-запальних захворювань, щоби отримати найкращі результати лікування. Для реалізації цієї задачі ми включили до стандартного діагностичного алгоритму хворих з даною патологією додатковий підхід, а саме метод флуоресцентної спектроскопії (МФС). Він широко застосовується в різних галузях народного господарства та в медичній практиці. Метод вже був нами попередньо використаний для діагностики сепсису та при опіковій травмі, а також апробований при післяпологових гнійно-септичних ускладненнях. Його застосування ґрунтується на поглибленому осмисленні на молекулярному рівні конформаційних змін молекул альбуміну при гнійно-запальних захворюваннях. Частина з них зв'язується з токсичними продуктами метаболізму бактерій і тому їх роль для здійснення процесів детоксикації суттєво послаблюється. У той же час, кількість альбуміну в сироватці крові (СК) може знаходитися в межах норми, але його "ефективна" концентрація може бути зниженою. Ці явища були незалежно описані в роботах вчених Добрецов, а також в роботах Герича І.Д. та співавторів [2].

Мета дослідження - вибір оптимального часу для проведення мануальної вакуум-аспірації при післяпо-



логовому ендометриті та контроль стану хворих після неї в рамках МФС.

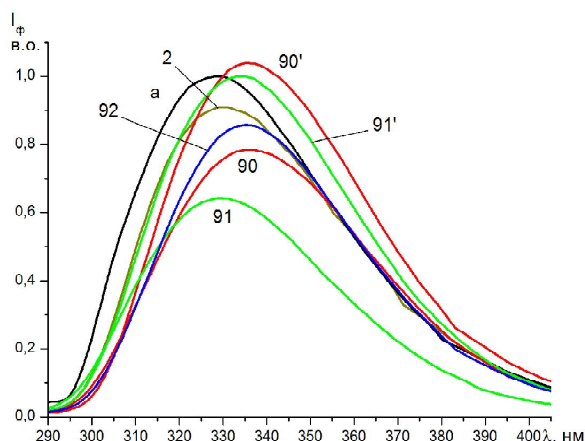
### Матеріали та методи

Клінічною базою досліджень був Вінницький міський клінічний пологовий будинок №2 (ВМКПБ №2), а експериментальною базою - лабораторія люмінесцентного аналізу кафедри експериментальної фізики Львівського національного університету (ЛНУ) імені Івана Франка. Основну групу дослідження становили 120 хворих з ПЕ після одноплідної вагітності, які дали інформовану згоду про участь у дослідженні. Контрольна група становили жінки з неускладненим перебігом післяпологового періоду (40 осіб). Дослідження проводилися з використанням монохроматорів МДР-2 і МДР-12. Об'єктом дослідження були проби СК пацієнток основної та контрольної груп. Для дослідження використовувалися клінічні, лабораторні, біохімічні, інструментальні методи (ультразвукове дослідження матки та яйників, бактеріологічне дослідження вмісту порожнини матки, гістологічне дослідження ендометрія), а також МФС.

### Результати. Обговорення

На першому етапі нами попередньо було проведено аналіз 392 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в гінекологічному відділенні №2 ВМКПБ №2 в 2013-2017 роках з приводу післяпологових гнійно-запальних захворювань. З них 75,8% жінок були виписані з пологового будинку на 3-5 добу післяпологового періоду. У 60,4% породіль були перші пологи, у 26,0% - другі, в 6,3% - треті, а в 7,3% - четверті пологи. 39,0% породіль були доставлені до ВМКПБ №2 машиною швидкої медичної допомоги, 38,0% звернулися самостійно, 18,7% - скеровані жіночою консультацією, а 4,3% - за скеруванням інших фахівців. При госпіталізації у гінекологічне відділення №2 у 60,2% породіль мало місце підвищення температури тіла і в 54,0% випадків мав місце лейкоцитоз. Середній ліжкодень хворих у відділенні становив 5,4 дні. Мануальна вакуум-аспірація стінок порожнини матки була проведена у 70,2% породіль. Усім породіллям, в яких була проведена мануальна вакуум-аспірація, було взято аспірат для дослідження і у 81,2% з них було верифіковано наявність збудника. Серед виділених збудників *Escherichia coli* було виявлено у 28,9%, *Enterococcus faecalis* - у 21,5%, *Staphylococcus aureus* - 15,8%, *Staphylococcus epidermidis* - 10,3%, *Staphylococcus haemolyticus* - 7,5%, *Enterobacter cloacae* - 7,5%. Питома вага інших збудників не була значною. Середній термін здійснення оперативного лікування становив 2-3 доби, що зумовлено необхідністю попереднього повного клініко-лабораторного обстеження, верифікацією діагнозу і попереднім курсом антибактеріальної терапії (до нормалізації температури тіла у випадку її підвищення).

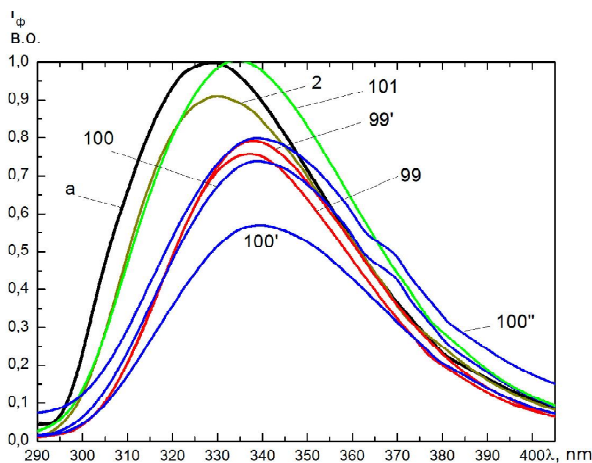
Після проведення даного статистичного аналізу нами



**Рис. 1.** Спектри флуоресценції сироватки крові породіль з ендометритом і лохіометрою в динаміці (90 - 20.09.2016р., 90' - 23.09.2016р.; 91' - 27.09.2016р., 91' - 30.09.2016р. 92 - 16.09.2016р.), породілі з неускладненим перебігом п/п (2) та 20%-ого донорського альбуміну (а) ( $\lambda_{\text{св}} = 280$  нм).

було проведено вибірку з 120 хворих, для дослідження яких додатково, окрім стандартного алгоритму обстеження, вперше було використано МФС. З них мануальну вакуум-аспірацію було проведено у 96 випадках (80,0%). У 14 (11,7%) випадках її було проведено на 1-у добу, в 36 (30,0%) - на 2-у, в 25 (20,8%) - на 3 добу. У 17 (14,2%) пацієнток мануальну вакуум-аспірацію було проведено на 4-у і у 4(3,3%) - на 5 добу і пізніше. Серед збудників інфекцій, виділених з матки у хворих даної вибірки при проведенні бактеріологічного дослідження у 30% було висіяно *Escherichia coli*, у 26% - *Staphylococcus aureus*, у 12% - *Enterococcus aureus*, у 8% - *Candida albicans*. Питома вага інших збудників була незначною.

При дослідженні СК пацієнтів основної та контрольної груп за допомогою МФС було вивчено їх спектрально-флуоресцентні характеристики. Проводилося збудження зразків їх СК світлом з довжиною хвилі  $\lambda_{\text{св}} = 280$  нм, що відповідає свіченню сироваткового альбуміну людини. Основними параметрами, які визначалися, була інтенсивність флуоресценції (ІФ) та положення максимумів смуг флуоресценції ( $\lambda_{\text{max}}$ ). В рамках дослідження встановлено, що зниження інтенсивності флуоресценції є достовірним маркером важкості стану хворих - 90,8%, (відносний ризик (ВР) 2,30, 95% довірчий інтервал (ДІ) [1,55-3,42],  $p < 0,0001$ ) [1]. Аналіз показника довгохвильового зсуву положення максимуму флуоресценції ( $\lambda_{\text{max}}$ ) - 38,3%, (ВР 14,57, 95% ДІ [2,08-102,11],  $p = 0,007$ ) свідчить, що він є достовірною прогностично несприятливою ознакою прогнозування перебігу ПЕ [3]. У 15% хворих після вакуум-аспірації порожнини матки дослідження СК за допомогою МФС проводили повторно в динаміці. У 92,8% з них було зафіксоване підвищення інтенсивності флуоресценції та зсув  $\lambda_{\text{max}}$  у короткохвильову область, що було достовірною ознакою покращення стану хворих (рис. 1,



**Рис. 2.** Спектри флуоресценції сироватки крові породіль з ендометритом в динаміці (99 - 01.12.2016р., 99' - 02.12.2016р.; 100 - 07.12.2016р., 100' - 09.12.2016р., 100'' - 12.12.2016р., 101 - 15.06.2017р.), породіллі з неускладненим перебігом п/п (2) та 20%-ого донорського альбуміну (а) ( $\lambda_{365} = 280$  nm).

криві 90 і 90', 91 і 91'; рис. 2, криві 99 і 99').

Лише у 7,2% випадків після проведення аспірації порожнини матки утримувалися показники зниження інтенсивності флуоресценції (рис. 2, криві 100, 100'), які потім нівелювалися на фоні проведення ефективної антибактеріальної, скоротливої та протизапальної терапії (рис. 2, крива 100'').

Враховуючи конформаційні зміни молекул альбуміну при ПЕ, патогенетичним компонентом лікування,

### Список посилань

1. Булавенко, О. В., Остап'юк, Л. Р. & Рудь, В.О., Волошинівський, А. С. & Малий, Т. С. (2017). Новий погляд на проблему діагностики післяпологових гнійно-запальних захворювань. *Здоров'я жінки*, 9 (125). С. 22-26.
2. Герич, І. Д., Булавенко, О. В. & Остап'юк, Л. Р., Волошинівський, А. С. & Мягкота, С. В. (2015). *Флуоресцентна спектроскопія: можливості застосування в медичній практиці*. Львів: Ліга-Прес.
3. Остап'юк, Л. Р. (2017). *Діагностика та прогнозування розвитку післяпологового ендометриту (експериментально-клінічне дослідження)*. (Дис. канд. мед. наук). Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця.
4. Савчин, В. С., Остап'юк, Л. Р. & Волошинівський, А. С. & Малий, Т. С. (2016). Апробація методу флуоресцентної спектроскопії для діагностики ендогенної інтоксикації при опіковій травмі. *Клінічна хірургія*, 6, 68-70.
5. Тарасюк, О. К. (2015). Абдомінальне розродження в сучасному акушерстві. *Збірник наукових праць Асоціації акушер-гінекологів України*, 2 (36), 276-277. ISBN 978-966-8977-45-9.
6. Subramaniam, A., Jauk, V. C., Figueroa, D., Biggio, J. R., Owen, J. & Tita, A. T. (2014). Risk factors for wound disruption following cesarean delivery. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 27 (12), 1237-1240. doi: 10.3109/14767058.2013.850487.

### References

1. Bulavenko, O. V., Ostapiuk, L. R., Rud, V. O., Voloshynovskiy,

на нашу думку, є включення до схеми лікування інфузій розчину альбуміну з метою відновлення рівня повноцінного альбуміну, що здатний виконувати всі функції, в тому числі й детоксикаційну. Важливість включення даного компонента в лікувальну схему було нами попередньо обґрунтовано на прикладі хворих з опіковою травмою, що позитивно вплинуло на перебіг стану цих хворих [4].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У рамках проведення дослідження вивчалися оптимальні терміни проведення мануальної вакуум-аспірації стінок порожнини матки при післяпологових гнійно-запальних ускладненнях. При відсутності підвищення температури тіла вакуум-аспірацію стінок порожнини матки можна проводити на 1-у добу, а у випадку її підвищення - на 2-3 добу, що зумовлено необхідністю дообстеження, верифікації діагнозу та попереднього курсу антибактеріальної терапії (до нормалізації температури тіла). Покращення стану хворих після вакуум-аспірації було на належному рівні підтверджено в рамках МФС, який є достовірним методом діагностики післяпологових гнійно-запальних захворювань.

Автори роботи рекомендують використання розчину альбуміну як патогенетичного лікувального компонента при післяпологових гнійно-запальних захворювань, що буде висвітлено в наших наступних роботах.

- A. S. & Malyi, T. S. (2017). Novyi pohliad na problemu diahnostryky pislipolohovykh hniino-zapalnykh zakhvoriuvan [A new look at the problem of diagnostics of postpartum purulent-inflammatory diseases]. *Zdorove zhenshchyny - Women's Health*, 9 (125), 22-26.
- Herych, I. D., Bulavenko, O. V., Ostapiuk, L. R., Voloshynovskiy, A. S. & Myahkota, S. V. (2015). *Fluorescentna spektroskopiiia: mozhlyvosti zastosuvannia v medychnii praktytsi [Fluorescent Spectroscopy: ability to use in medical practice]*. Lviv: Liha-Pris.
- Ostapiuk, L. R. (2017). *Diahnostryka ta prohnozuvannia rozvytku pislipolohovoho endometrytu (eksperymentalno-klinične doslidzhennia)*. [Diagnosis and prediction of postpartum endometritis (experimental and clinical study)]. (Dys. kand. med. nauk). Vinnytskyi natsionalnyi medychnyi universytet im. M. I. Pyrohova, Vinnytsia - Vinnitsa National Medical University named after. M.I. Pirogov, Vinnitsa.
- Savchyn, V. S., Ostapiuk, L. R., Voloshynovskiy, A. S., Maluy, T. S. (2016). Aprobatsiia metodu fluorestsentnoi spektroskopii dlia diahnostryky endohennoi intoksykatsii pry opikovii travmi [Approbaton of the fluorescence spectroscopy method for the diagnosis of endogenous intoxication with burn injury]. *Klinichna khirurgiya - Clinical surgery*, 6, 68-70.
- Tarasiuk, O. K. (2015). Abdominalne rozrodzhennia v suchasnomu akusherstvi. [Abdominal delivery in modern obstetrics]. *Zbirnyk naukovykh prats Asotsiatsii akusher-hinekologiv Ukrainy - Collection of scientific works of the obstetrician-gynecologists association of Ukraine*, 2 (36),

276-277.  
6. Subramaniam, A., Jauk, V. C., Figueroa, D., Biggio, J. R., Owen, J. & Tita, A. T. (2014). Risk factors for wound disruption

following cesarean delivery. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 27 (12), 1237-1240. doi: 10.3109/14767058.2013.850487.

**Булавенко А.В., Остап'юк Л.Р., Рудь В.А., Волошиновський А.С., Малий Т.С.**  
**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕРОДОВЫМИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОСЛЕ ВАКУУМНОЙ АСПИРАЦИИ МАТКИ В РАМКАХ МЕТОДА ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ**

**Аннотация.** Рост частоты послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний требует разработки новых подходов к их ранней диагностике и лечению. Цель исследования - выбор оптимального времени для проведения мануальной вакуум-аспирации при послеродовом эндометрите и контроль состояния больных после нее в рамках метода флуоресцентной спектроскопии. Проанализированы результаты лечения 392 больных, находившихся на стационарном лечении в гинекологическом отделении №2 Винницкого городского клинического роддома №2. Из них отобрано 120 больных, для диагностики которых, помимо стандартного алгоритма были включены метод флуоресцентной спектроскопии. Мануальная вакуум-аспирации было проведено в 96 случаях (80,0%). У 15% больных после вакуум-аспирации полости матки исследования сыворотки крови с помощью метода флуоресцентной спектроскопии проводилось в динамике. В 92,8% из них было зафиксировано повышение интенсивности флуоресценции и сдвиг  $\lambda_{max}$  в коротковолновую область, что было достоверным признаком улучшения состояния больных. Таким образом, улучшение состояния больных после вакуум-аспирации было на должном уровне подтверждено в рамках метода флуоресцентной спектроскопии, который является достоверным методом диагностики послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний.

**Ключевые слова:** эндометрит, метод флуоресцентной спектроскопии, мануальная вакуум-аспирация.

**Bulavenko O.V., Ostapiuk L.R., Rud V.O., Voloshinovskii A.S., Maliy T.S.**  
**OPTIMIZATION OF THE OBSERVATION OF POSTPARTUM PYO-INFLAMMATORY DISEASES IN PATIENTS AFTER VACUUM-ASPIRATION USING THE METHOD OF FLUORESCENT SPECTROSCOPY**

**Annotation.** The growth of the frequency of postpartum purulent-inflammatory diseases requires the development of new approaches to their early diagnosis and treatment. The purpose of the study is to choose the optimal time for manual vacuum aspiration in patients with postpartum endometritis and to control the state of patients after it, using the method of fluorescence spectroscopy. The results of treatment of 392 patients who were on inpatient treatment in the gynecological department №2 of the City Clinical Maternity Hospital №2 were analyzed. Of these, 120 patients were selected for the diagnosis of which, in addition to the standard algorithm, the method of fluorescence spectroscopy was included. Manual vacuum aspiration was performed in 96 cases (80,0%). In 15% of patients, after vacuum-aspiration of the uterine cavity, blood serum tests using the method of fluorescence spectroscopy were carried out in dynamics. In 92,8% of them, an increase in fluorescence intensity and a shift of  $\lambda_{max}$  in the short-wave region was observed, which was a reliable sign of improving the condition of the patients. Thus, the improvement of the state of patients after vacuum aspiration was confirmed at the appropriate level, using the method of fluorescence spectroscopy, which is a reliable method of diagnostics of postpartum purulent-inflammatory diseases.

**Keywords:** endometritis, method of fluorescence spectroscopy, manual vacuum aspiration.

---

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-30

УДК: 618.33:616.8-009.836-055.26

## РОЗЛАДИ СНУ У ВАГІТНИХ ІЗ ЗАТРИМКОЮ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ПЛОДА

**Бербець А.М.**

Буковинський державний медичний університет (Театральна площа, 2, м. Чернівці, Україна, 58000)

**Відповідальний за листування:**  
e-mail: andriy.berbets@gmail.com

Статтю отримано 15 грудня 2017 р.; прийнято до друку 15 лютого 2018 р.

**Анотація.** Мета роботи - вивчити причини виникнення, термін появи та характер розладів сну у вагітних із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода. Проведено анкетування 80 жінок з плацентарною недостатністю, реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода II-III ступеня в терміні вагітності 30-36 тижнів (дослідна група), і 30 жінок без ознак затримки внутрішньоутробного росту плода або плацентарної недостатності (контрольна група). Вагітним задавалися питання про термін, в якому з'явилися скарги на порушення сну, характер розладів сну, частоту епізодів порушень сну (скільки разів на тиждень відмічався подібний стан). Анкетування показало, що вагітні з плацентарною недостатністю у 86% випадків починають відмічати погіршення сну в терміні вагітності 12-22 тижні (здорові вагітні - переважно після 30 тижнів, 57% випадків), а також частіше прокидаються 2 і більше разів за ніч (71% позитивних відповідей, у контролі - 23%) та 3 і більше разів на тиждень (78% позитивних відповідей, у контролі - 17%). Таким чином, розлади сну у вагітних із затримкою внутрішньоутробного росту плода настають раніше і носять більш виражений характер, порівняно з жінками з нормальними темпами росту плода. Поява скарг на безсоння в другому триместрі вагітності, на нашу думку, може слугувати ранньою діагностичною ознакою формування плацентарної недостатності, що пізніше реалізується у вигляді затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

**Ключові слова:** розлади сну, плацента, затримка внутрішньоутробного росту плода.

### Вступ

Розлади сну у вагітних привертають увагу багатьох дослідників у світі. За даними деяких дослідників, безсоння різного ступеня важкості є характерною скаргою для більше ніж 50% вагітних жінок [3]. Встановлено, що безсоння під час вагітності асоціюється з підвищеним ризиком передчасних пологів [4]. Зокрема, авторами Jennifer N. Felder і співавторами (2017) було виявлено, що безсоння у вагітних асоціюється з підвищенням ризику передчасних пологів в 1,3 рази. В цьому дослідженні, куди були включені 2265 вагітних з розладами сну, відмічено, що жінки з розладами сну мають старший вік (більше 34 років), пов'язані з вагітністю гіпертензивні розлади та зайву вагу, а також у них майже вдвічі вищий, порівняно зі здоровими вагітними, ризик передчасних пологів та передчасного розриву плідних оболонок в терміні вагітності до 34 тижнів [4].

Інша публікація [8] описує циркадіанний ритм початку пологів, що полягає в експресії мелатонінових рецепторів в матці при доношеній вагітності та у взаємодії між мелатоніном та окситоцином у нічний час. Крім того, нещодавні клінічні дослідження демонструють важливість пригнічення виробітку мелатоніну, що викликане світлом, у виникненні розладів в цій системі. Зокрема, вказані автори встановили, що блокування коротких світлових хвиль в синій частині видимого спектру відновлює секрецію мелатоніну вночі, отже, модулювання спектрального складу штучного світла може допомогти в досягненні успішної циркадіанної адаптації [8].

У багатьох випадках автори розглядають апное і по-

в'язані з ним розлади сну. Так, Kneitel A. зі співавторами встановили, що обструктивне апное у вагітних викликає затримку внутрішньоутробного росту плода [6]. Цікаво, що порушення сну пов'язані з підвищенням рівнів прозапальних цитокінів у вагітних, що може також бути причиною передчасних пологів [5, 7, 10].

Значно менше публікацій розглядають безсоння під час вагітності, що виникає "без видимої причини". Також небагато уваги приділяється світловому режиму вагітних.

Лікуванню розладів сну у вагітних присвячений огляд S. Chaudhry, L.C. Susser [1]. Зокрема, розглянуті дані світової літератури щодо застосування мелатоніну, бензодіазепінів, антигістамінних та седативних перпаратів. Щодо мелатоніну: є дані, що цей гормон може викликати зниження маси тіла при народженні та подовження вагітності у піддослідних тварин [2]. Водночас, за даними інших авторів, в США до 1% вагітних жінок приймають мелатонін під час вагітності, як біологічну добавку, оскільки його обіг не регулюється Food and Drugs Administration [1]. Тому подальші дослідження профілю безпеки мелатоніну під час вагітності є необхідними.

**Мета роботи** - вивчити причини виникнення, термін появи та характер розладів сну у вагітних із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода.

### Матеріали та методи

Проведено анкетування 80 жінок з плацентарною недостатністю, реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного росту плода II-III ступеня в терміні вагі-

ітності 30-36 тижнів (дослідна група), і 30 жінок без ознак затримки внутрішньоутробного росту плода або плацентарної недостатності (контрольна група). Жінки з розумовими відхиленнями, поведінковими розладами та важкою екстрагенітальною патологією були виключені з дослідження. Вагітним задавалися питання про термін, в якому з'явилися скарги на порушення сну (до 12 тижнів вагітності, 12-22 тижні вагітності, 22-30 тижнів вагітності, з 30 тижнів вагітності до терміну пологів), характер розладів сну ("важко заснути", прокидання вночі 2 і більше разів, "втома та розбитість вранці"), частоту епізодів порушень сну (скільки разів на тиждень відмічався подібний стан) тощо. Також окремо в анкетах задавалися питання щодо умов у приміщенні для сну вдома, зокрема, щодо наявності чи відсутності енергозберігаючих ламп.

### Результати. Обговорення

Наше анкетування показало, що вагітні з затримкою внутрішньоутробного росту плода у 86% випадків починають відмічати погіршення сну досить рано, а саме в терміні вагітності 12-22 тижні (69 випадків зі 80). У вагітних контрольної групи подібні скарги з'являються переважно після 30 тижнів (57%, 17 випадків із 30). Жінки з основної групи частіше прокидалися 2 і більше разів за ніч (71% позитивних відповідей: 62 з 80), порівняно з контролем (7 випадків із 30, що складає 23%) та 3 і більше разів на тиждень (78% позитивних відповідей, у контролі - 17%), незважаючи на менші розміри плода. Вагітні з затримкою внутрішньоутробного росту плода в 69% випадків мали в приміщенні для сну вдома енергозберігаючі лампи "білого" світла (55 із 80 опитаних),

тоді як вагітні контрольної групи - лише в 13% випадків (4 із 30). Цікавим є той факт, що вагітні основної групи в 58% випадків (46 із 80) відмічали покращення сну після госпіталізації у відділення патології вагітності. Зазичай, сон нормалізувався на 3 добу після госпіталізації, що проявлялося зменшенням кількості нічних пробуджень (не більше 1 разу за ніч) та відсутністю скарг на "втому та розбитість" вранці.

Відомо, що плацента активно виробляє мелатонін, починаючи з ранніх термінів вагітності [9]. Таким чином, поява скарг на безсоння в другому триместрі вагітності, на нашу думку, може слугувати ранньою діагностичною ознакою формування плацентарної недостатності, що пізніше реалізується у вигляді затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Розлади сну у вагітних із затримкою внутрішньоутробного росту плода наступають раніше і носять більш виражений характер, порівняно з жінками з нормальними темпами росту плода.

2. Поява скарг на безсоння в другому триместрі вагітності, на нашу думку, може слугувати ранньою діагностичною ознакою формування плацентарної недостатності, що пізніше реалізується у вигляді затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Подальші дослідження будуть націлені на вивчення змін концентрацій мелатоніну протягом доби у вагітних жінок, зокрема, у тих, чия вагітність ускладнилася плацентарною недостатністю, реалізованою у вигляді затримки внутрішньоутробного плода.

### Список посилань - References

- Chaudhry, S. & Susser, L. (2018). Considerations in Treating Insomnia During Pregnancy: A Literature Review. *Psychosomatics*, 59 (4), 341-348. doi:10.1016/j.psym.2018.03.009.
- Gonzalez-Candia, A., Veilz, M., Araya, C., Quezada, S., Ebensperger, G., Seron-Ferre, M. ... Herrera, E. (2016). Potential adverse effects of antenatal melatonin as a treatment for intrauterine growth restriction: findings in pregnant sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 215 (2), 245. e1 - e7. doi:10.1016/j.ajog.2016.02.040.
- Dörheim, S., Bjorvatn, B. & Eberhard-Gran, M. (2012). Insomnia and depressive symptoms in late pregnancy: a population-based study. *Behav. Sleep Med.*, 10, 152-66. doi: 10.1080/15402002.2012.660588.
- Felder, J., Baer, R., Rand, L., Jelliffe-Pawlowski, L. & Prather, A. (2017). Sleep Disorder Diagnosis During Pregnancy and Risk of Preterm Birth. *Obstet. Gynecol.*, 130 (3), 573-581. doi: 10.1097/AOG.0000000000002132.
- Irwin, M. (2002). Effects of sleep and sleep loss on immunity and cytokines. *Brain Behav. Immun.*, 16, 503-512. doi: 10.1016/S0889-1591(02)00003-X.
- Kneitel, A. W., Treadwell, M. C. & O'Brien, L. M. (2017). Effects of maternal sleep apnea on fetal growth. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 214 (1), S250-S257. doi: 10.1016/j.ajog.2015.10.497.
- Okun, M. L., Luther, J. F., Wisniewski, S. R. & Wisner, K. L. (2013). Disturbed sleep and inflammatory cytokines in depressed and nondepressed pregnant women: an exploratory analysis of pregnancy outcomes. *Psychosom. Med.*, 75, 670-81. doi: 10.1097/PSY.0b013e31829cc3e7.
- Olcese, J. & Beesley, S. (2014). Clinical significance of melatonin receptors in the human myometrium. *Fertil Steril.*, 102 (2), 329-335 doi:10.1016/j.fertnstert.2014.06.020.
- Soliman, A., Lacasse, A., Lanoix, D., Sagrillo-Fagundes, L., Boulard, V. & Vaillancourt, C. (2015). Placental melatonin system is present throughout pregnancy and regulates villous trophoblast differentiation. *J. Pineal Res.*, 59 (1), 38-46. doi:10.1111/jpi.12236.
- Wei, S. Q., Fraser, W. & Luo, Z. C. (2010). Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstet. Gynecol.*, 116, 393-401. doi:10.1097/AOG.0b013e3181e6dbcb0.

**Бербець А.Н.**

### РАССТРОЙСТВА СНА У БЕРЕМЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА

**Аннотация.** Цель работы - изучить причины возникновения, сроки появления и характер расстройств сна у беременных с задержкой внутриутробного развития плода. Проведено анкетирование 80 женщин с плацентарной недостаточностью,

реализованной в виде синдрома задержки внутриутробного роста плода II-III степени (СЗРП) в сроке беременности 30-36 недель (основная группа), и 30 женщин без признаков плацентарной недостаточности или СЗРП (контрольная группа). Беременным задавались вопросы о сроках возникновения жалоб на нарушения сна, характер расстройств сна, частоту эпизодов нарушения сна (сколько раз за неделю отмечалось подобное состояние). Анкетирование показало, что беременные с плацентарной недостаточностью в 86% случаев начинают испытывать нарушения сна в сроке беременности 12-22 недели (здоровые беременные - преимущественно после 30 недель, 57% случаев), а также чаще просыпаются 2 и более раз за ночь (71% положительных ответов, в контроле - 23%) и 3 и более раз в неделю (78% положительных ответов, в контроле - 17%). Таким образом, расстройства сна у беременных с задержкой внутриутробного развития плода наступают раньше и носят более выраженный характер, в сравнении с беременными с нормальными темпами роста плода. Появление жалоб на бессонницу во втором триместре беременности, по нашему мнению, может служить ранним диагностическим признаком формирования плацентарной недостаточности, позже реализующейся в виде задержки внутриутробного развития плода.

**Ключевые слова:** расстройства сна, цитокины, задержка внутриутробного развития плода.

**Verbets A.M.**

#### **CHANGES OF THE SLEEP IN PREGNANT WOMEN WITH INTRAUTERINE FETAL GROWTH RESTRICTION**

**Annotation.** *Objective - to study the reasons of appearance, terms of manifestation and types of the sleep disorders in pregnant women with intrauterine growth restriction of fetus. 80 pregnant women with placental insufficiency, manifesting as intrauterine fetal growth restriction (IUGR) of II-III degree in the 3rd pregnancy trimester (study group) and 30 women with normal clinical flow of pregnancy (control group) were questioned. They were asked about pregnancy term when the complains of the sleep disorders were firstly expressed, as well as about types of the sleep disorders and their frequency (in times per week). Questioning showed that pregnant women with IUGR in 86% cases experience the sleep disorders starting from pregnancy term 12-22 weeks (healthy pregnant women - mostly after 30 weeks, 57% cases), more commonly wake up 2 or more times per night (71% of positive answers, in control group - 23%), and 3 or more times per week (78% of positive answers, in control group - 17%). Thus, sleep disorders in pregnant women with IUGR appear earlier and seem to be more expressed then in pregnant women with normal fetal growth. Expression of the complains of insomnia, in our opinion, might be considered as an early diagnostic sign of forming of placental insufficiency, which is later realized as IUGR.*

**Keywords:** *sleep disorders, placenta, intrauterine fetal growth restriction.*

---

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-31

УДК: 618.15+618.146:616-055.2

## ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЛОГІЧНОГО МОНІТОРИНГУ ПРИ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНАХ ПІХВИ ТА ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Дзісь Н.П.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21000)

Відповідальний за листування:  
e-mail: nata.d@list.ru

Статтю отримано 18 грудня 2017 р.; прийнято до друку 26 січня 2018 р.

**Анотація.** Вульвовагінальна та цервікальна інфекції є фактором ризику розвитку запальних захворювань органів малого тазу, невиношування вагітності, анте- та інтранатального інфікування плода, частими збудниками якого є *Ureaplasma*, *Mycoplasma*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacterioides*. Особливе значення приділяється мікст-інфекції, як резервуару великої кількості різних, потенційно шкідливих мікроорганізмів. Деякі з них вивчені досить добре (стафілококи, стрептококи, гарднерела), а роль інших збудників в розвитку та прогресуванні захворювання поки що досліджено недостатньо. Метою нашого дослідження було вивчити видовий склад мікроорганізмів у жінок репродуктивного віку з патологічними виділеннями із статевих шляхів та встановити частоту геніального уреа- та/або мікоплазмозу. Обстежено 54 пацієнтки репродуктивного віку зі скаргами на свербіж, печію, надмірну кількість виділень із статевих шляхів неслизового характеру без або з неприємним запахом, які повторювалися 2 і більше разів протягом року, після проведеного лікування. Вивчивши анамнез, порушення репродуктивної функції мало місце в 22% пацієнток, які вказували на непліддя. Заданими гінекологічного обстеження ерозія шийки матки мала місце у 8 (14,8%) пацієнток, цервіцит - у 6 (11,1%), наботові кісти шийки матки - у 2 (3,7%) жінок, лейкоплакія - у 3 (5,55%) обстежених. Аналізуючи результати бактеріоскопічного дослідження, бактеріальний вагіноз виявлено у 4 (7,4%) хворих, неспецифічний бактеріальний кольпіт - у 28 (51,8%), вагінальний кандидоз - у 17 (31,5%). Щодо цитологічного скринінгу, то CIN I діагностовано в 9 (16,6%) обстежених, CIN II - у 4 (7,4%). Оцінюючи результати дослідження, проведені шляхом полімеразної ланцюгової реакції, ВПЛ-інфекція виявлена у 8 (14,8%), уреаплазма - у 14 (25,9%), мікоплазма - у 6 (11,1%) пацієнток. При проведенні бактеріологічного дослідження виділень з піхви та шийки матки *Staphylococcus aureus* 10<sup>6</sup> визначався у 4 (7,4%) пацієнток, *Staphylococcus epidermidis* 10<sup>6</sup> - у 1 (1,8%), *E. coli* 10<sup>5</sup> - у 7 (12,9%), *Enterococcus faecalis* 10<sup>6</sup> - у 9 (16,6%), *Candida albicans* 10<sup>6</sup> - у 6 (11,1%), *Clebsiella* 10<sup>6</sup> - у 3 (5,5%), *Gardnerella vaginalis* 10<sup>7</sup> - у 11 (20,3%), *Streptococcus* 10<sup>6</sup> - у 5 (9,2%) жінок. Таким чином, діагностовано високий відсоток (22,2%) поєднання уреаплазми з іншими видами умовно-патогенних мікроорганізмів та вірусів і патологією шийки матки (13%), а саме: комбінація уреаплазми з умовно-патогенною мікрофлорою спостерігалася у 8 (14,8%) випадках, з ВПЛ - у 6 (11,1%), з мікоплазмою і умовно-патогенною мікрофлорою - у 5 (9,3%) пацієнток. Загалом - у 35,2% випадків. Інфікування жінок репродуктивного віку уреаплазмою та рідше мікоплазмою з рецидивуючими патологічними виділеннями із статевих шляхів після проведеного лікування спонукає до пошуку та впровадження в практику сучасних методів їхньої діагностики та лікування.

**Ключові слова:** уреаплазма, мікоплазма, патологічні виділення, біоценоз, діагностика.

### Вступ

У структурі гінекологічної патології запальні захворювання органів малого тазу (ЗЗОМТ) продовжують складати не менше 50-60%, не дивлячись на блискучі успіхи фармакотерапії та неодноразові перегляди клінічних рекомендацій з їхньої діагностики та терапії [3].

За даними авторів, спостерігається зростання частоти розвитку атеросклерозу, цукрового діабету, захворювань коронарних судин, артеріальної гіпертензії, ендометріозу, колоректального раку у жінок, які в анамнезі перенесли ЗЗОМТ [9].

Протягом багатьох років проблема вульвовагінальної та цервікальної інфекції знаходиться в центрі уваги дослідників та практичних лікарів, оскільки є ризиком розвитку гнійно-запальних захворювань органів малого тазу, невиношування вагітності, анте- та інтранатального інфікування плода. Частими збудниками внутрішньоутробної інфекції виявляються *Ureaplasma* - 47%, *Mycoplasma* 30%, *Gardnerella vaginalis* - 25%,

*Bacterioides* - 30% [8]. Особливе значення приділяється мікст-інфекції, як резервуару великої кількості різних потенційно шкідливих мікроорганізмів. Деякі з них вивчені досить добре (стафілококи, стрептококи, гарднерела), а роль інших збудників в розвитку та прогресуванні захворювання поки що досліджено недостатньо.

На сьогодні із ЗЗОМТ стали асоціювати цитомегаловіруси, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, ВІЛ. Колонізація ендометрію мікоплазмами може служити причиною підтримки запального процесу, інфікування плідного яйця та переривання вагітності на ранніх термінах. За даними різних авторів [3, 12] *Mycoplasma hominis* в 15-30% випадків є причиною ЗЗОМТ. Важливо відмітити, що в 15-20% випадків збудник виявити не вдається.

На думку ряду дослідників, однією із актуальних проблем є визначення ступеню впливу представників класу Mollicutes на репродуктивну функцію жінок, не-



пліддя у яких може бути наслідком запальних процесів в уrogenітальному тракті, викликаних уреа- та мікоплазменною інфекцією [2, 7]. Морфологічні та функціональні зміни в органах репродуктивної системи у пацієнок із ЗЗОМТ при уреа- та мікоплазменній інфекції обумовлюють патологічну аферентацію у відділах ЦНС, регулюючих гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему. В результаті цих змін виникає зниження ендокринної функції яєчників, що призводить до порушення процесів овуляції. Запальні процеси в ендометрії призводять до його структурної та функціональної неповноцінності, порушенню рецепторного апарату, що викликає передчасне переривання вагітності.

В останній час особливий інтерес представляють генітальні мікоплазми, які за даними епідеміологічних досліджень часто виявляються у жінок репродуктивного віку: *Ureaplasma spp.* - у 40-80%, *Mycoplasma hominis* - у 5-49%, *Mycoplasma genitalium* - у 0,7-1% [1].

Інфікування не завжди призводить до розвитку захворювання. Уреаплазма може роками бути в організмі жінки і не викликати жодних симптомів захворювання. Така безсимптомна форма широко розповсюджена і виявляється приблизно у 70% сексуально активних жінок. Уреаплазма відноситься до розряду умовно-патогенних бактерій. До 90-95% мікрофлори піхви складають лактобацили, решта 5-10% - патогенні бактерії, які починають активно розмножуватися при зниженні нормального імунітету жінки і викликають захворювання. При виявленні в організмі уреаплазми в кількості нижче певного рівня, хвороба не розвивається, однак жінка є носієм інфекції.

Найнебезпечнішим при уреаплазмозі є те, що всі її симптоми рідко викликають занепокоєння. Часто жінки лікують вагінальний кандидоз чи іншу патологію, але не уреаплазму. Щодо стану вагітності, то уреаплазма, як і будь-яка інфекція, не чинить на організм позитивного впливу. Особливо швидко на тлі уреаплазменної інфекції розвиваються захворювання, що передаються статевим шляхом, в тому числі гарднерельоз, який має прямий зв'язок із внутрішньоутробним інфікуванням плода.

Метою нашого дослідження було вивчити видовий склад мікроорганізмів у жінок репродуктивного віку з патологічними виділеннями із статевих шляхів та встановити частоту геніального уреа- та/або мікоплазмозу.

### Матеріали та методи

Для вирішення поставленої мети нами було обстежено 54 пацієнтки репродуктивного віку зі скаргами на свербіж, печію, надмірну кількість виділень із статевих шляхів неслизового характеру або/та з неприємним запахом, які повторювалися 2 і більше рази протягом року, після проведеного лікування.

Цитологічне дослідження проводилось методом мікроскопії зафарбованого мазка на скельці по Папаніколу. Для бактеріоскопічного аналізу мазків проводили фарбування останніх за Грамом з подальшою мікрос-

копією з імерсійним об'єктивом. Хламідійна, уреаплазменна, мікоплазменна інфекція досліджувалась проведенням ПЛР-діагностики уrogenітального зішкрібка (якісний аналіз) проведенням реакції ампліфікації з детекцією продуктів ПЛР "за кінцевою точкою" із використанням тест-системи ДНК-технологія (Росія). Вірус папіломи людини високого канцерогенного ризику (ВПЛВКР) всіх типів з генотипуванням визначали проведенням ПЛР зішкрібка епітелію цервікального каналу. Методом одночасної ампліфікації (мультиплекс-ПЛР) в одній пробірці ділянок ДНК трьох типів ВПЛ і ділянки ДНК  $\beta$ -глобінового гена, який використовується в якості ендogenous внутрішнього контролю з використанням тест-системи Аплі Сенс (Росія). Бактеріологічне дослідження уrogenітальної мікрофлори проводилось класичними методами дослідження, які включали: виділення чистих культур, їх ідентифікація і визначення чутливості до антибактеріальних препаратів. Результати обстеження оброблені методом варіаційної статистики, а відмінності між групами оцінені по критерію Ст'юдента, вважаючи їх достовірними при  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

Усі пацієнтки на момент обстеження були репродуктивного віку (19-41 рік). Щодо особливостей соматичного анамнезу, то найчастіше спостерігалися дитячі інфекційні захворювання (37%), рідше хвороби шлунково-кишкового тракту - (19%), патологія щитовидної залози в (12%), сечовидільної системи у (6%).

Щодо акушерсько-гінекологічної патології, то у 12 обстежених (22,2%) спостерігалось непліддя, при чому первинне мало місце у 9 (16,5%), вторинне - у 3 пацієнок (5,5%). Порушення менструального циклу було в 3 (5,5%) жінок, а саме: аменорея - у 2 (3,7%) обстежених, опсоменорея - в однієї (1,8%). СПКЯ, міхуровий заносок спостерігалися по одному випадку (по 1,8%). Завмерла вагітність до 12 тижнів була у 2 пацієнок (3,7%), до 21 тижня + 6 днів - у 1 (1,8%) жінки. У 6 (11,1%) обстежених вагітність завершилась артифіційним абортom.

При гінекологічному обстеженні у пацієнок виявлено наступні захворювання: ерозія шийки - у 8 (14,8%) пацієнок, цервіцит - у 6 (11,1%), наботові кісти шийки матки - у 2 (3,7%) жінок, лейкоплакія - у 3 обстежених. За результатами бактеріоскопічного дослідження бактеріальний вагіноз виявлено у 4 (7,4%) хворих, неспецифічний бактеріальний кольпіт - у 28 (51,8%), вагінальний кандидоз - у 17 (31,5%). При цитологічному скринінгу CIN I діагностовано в 9 (16,6%) обстежених, CIN II - у 4 (7,4%). Аналізуючи результати дослідження, проведені шляхом полімеразної ланцюгової реакції, ВПЛ-інфекція виявлена у 8 (14,8%), уреаплазма - у 14 (25,9%), мікоплазма - у 6 (11,1%) пацієнок.

При проведенні бактеріологічного дослідження виділень з піхви та шийки матки виявлено: *Staphylococcus aureus*  $10^5$  - у 4 (7,4%), *Staphylococcus epidermidis*  $10^3$  - у



1 (1,8%), E. coli 10<sup>5</sup> - у 7 (12,9%), Enterococcus faecalis 10<sup>6</sup> - у 9 (16,6%), Candida albicans 10<sup>5</sup> - у 6 (11,1%), Clebsiela 10<sup>6</sup> - у 3 (5,5%), Gardnerella vaginalis 10<sup>7</sup> - в 11 (20,3%), Streptococcus 10<sup>6</sup> - у 5 (9,2%). Привертає увагу високий відсоток виявленої уреоплазми у жінок досліджуваної групи. Тому, було вирішено проаналізувати чи уреоплазма в пацієнток виступає як моно інфекція, чи як одна із складових мікст-інфекції. Отже, у 14 жінок, у яких було діагностовано уреоплазму, в 12 випадках встановлено наступні комбінації мікроорганізмів в поєднанні з гінекологічною патологією:

- Уреоплазма + ВПЛ 16 тип + ерозія шийки матки
- Уреоплазма + ВПЛ 51 тип + кольпіт
- Уреоплазма + ВПЛ 16; 31; 45 тип + Gardnerella vaginalis 10<sup>7</sup> + мікоплазма + ерозія шийки матки
- Уреоплазма + мікоплазма + Streptococcus 10<sup>6</sup> + E. coli 10<sup>5</sup>
- Уреоплазма + ВПЛ 31 тип + Enterococcus faecalis 10<sup>6</sup>
- Уреоплазма + Staphylococcus aureus 10<sup>5</sup> + Gardnerella vaginalis 10<sup>7</sup> + мікоплазма
- Уреоплазма + Gardnerella vaginalis 10<sup>7</sup> + Candida albicans 10<sup>5</sup> + кольпіт
- Уреоплазма + мікоплазма + ВПЛ 56 тип + кольпіт
- Уреоплазма + Candida albicans 10<sup>5</sup> + Enterococcus faecalis 10<sup>6</sup> + E. coli 10<sup>5</sup> + непліддя II
- Уреоплазма + ВПГ 1/2 типу + CIN I + непліддя I
- Уреоплазма + CINII + ВПЛ 31 + Candida albicans 10<sup>5</sup>

+ Gardnerella vaginalis 10<sup>7</sup>

- Уреоплазма + мікоплазма + Candida albicans 10<sup>5</sup> + Gardnerella vaginalis 10<sup>7</sup>.

Таким чином, при скаргах пацієнток репродуктивного віку на патологічні виділення із статевих шляхів із вираженими клінічними ознаками вагініту або цервіциту чи без них, крім моно інфекції в 77,8% виявлено мікст, який у 12 випадках (22,2%) включав уреоплазму в поєднанні з мікоплазмою, ВПЛ, кандидами, гарднерелами, стафілококами, стрептококами, ентерококами, кишковою паличкою.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. При наявності патологічних виділень із статевих шляхів, особливо рецидивуючого характеру, необхідно проводити додаткові методи обстеження для встановлення достовірних причин розвитку захворювання з подальшим призначенням комплексного патогенетичного лікування з метою попередження рецидивів хвороби, покращення якості життя жінки та збереження її репродуктивної функції.

Подальші дослідження будуть зосереджені на розробці та обґрунтуванні схеми лікування уреоплазмозу та мікоплазмозу в структурі патології піхви та шийки матки у жінок репродуктивного віку [3] як мікст-інфекції та порівняти ефективність терапії при наявності супутньої патології у жінок [6].

### Список посилань

1. Белова, А. В., Аскартутова, Л. С., Александров, Л. С., Никонов, А. П., Иванова, Т. А. & Гущин, А. Е. (2015). Значение генитальных микоплазм (U. parvum, U. Urealyticum, M. Yominis, M. Genitalium) в развитии инфекционных осложнений беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2 (15), 85-91.
2. Волчегорский, И. А., Правдин, Е. В. & Узлова, Т. В. (2015). Особенности инфекционно-воспалительного процесса при обострениях хронического эндометрита/сальпингоофорита в зависимости от тяжести сопутствующей депрессии. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 6 (15), 30-35.
3. Кузьмин, В. Н., Адамян, Л. В., Арсланян, К. Н. & Харченко, Э. И. (2017). Современные способы борьбы с инфекцией в акушерстве та перинатологии (антибиотики, бактериофаги, иммуномодуляторы). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*, 3, 37-45.
4. Пестрикова, Т. Ю., Юрасов, И. В. & Юрасова, Е. А. (2015). Современный взгляд на клиническое течение, диагностику и лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 3(15), 23-28.
5. Подзолкова, Н. М., Созаева, Л. Г., Ивановичева, И. А. & Пономарева, И. В. (2015). Возможности одноэтапной терапии больных с бактериальным вагинозом (результаты многоцентрового открытого проспективного пилотного исследования). *Российский вестник акушера-гинеколога*, 3 (15), 70-75.
6. Рахматулина, М. Р. (2015). Опыт применения 5-нитроимидазолов терапии больных с бактериальным вагинозом. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2 (15), 92-98.
7. Тихомиров, А. Л. & Сарсания, С. И. (2007). *Воспалительные заболевания женских половых органов*. МГМСУ, 28-34.
8. Chen, P. C., Tseng, T. C., Hsieh, J. Y. & Lin, N. V. (2011). Association between stroke and patients with pelvic inflammatory disease. *Stroke*, 42 (7), 2074-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.612655.
9. Hsu, M. I. & Lin, N. W. (2014). Risk of colorectal cancer in women with pelvic inflammatory disease: a matched cohort study. *Int. J. Obstet. Gynecol.*, 121 (3), 337-342. doi: 10.1111/1471-0528.12420.
10. Lin, H. W., Tu, Y. Y. & Lin, S. Y. (2011). Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: a population-based study. *Lancet oncol.*, 12 (9), 900-9. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70165-6.
11. Twin, J., Taylor, N., Garland, S. M., Hocking, J. S., Walker, J., Bradshaw, C. S. ... Tabrizi, S. N. (2011). Comparison of two Mycoplasma genitalium real-time PCR detection methodologies. *J. Clin. Microbiol.*, 49 (3), 1140-2. doi: 10.1128/JCM.02328-10.

### References

1. Belova, A. V., Ascarutova, L. S., Aleksandrov, L. S., Nikonov, A. P., Ivanova, T. A. & Gushin, A. E. (2015). Znachenie genitalnyh mikoplazm (U. parvum, U. Urealyticum, M. Yominis, M. Genitalium) v razvitii infekcionnyh oslozhenenij beremennosti, rodov, poslerodovogo i rannego neonatalnogo periodov. [The significance of genital mycoplasmas (U. parvum, U. Urealyticum, M. Yominis, M. Genitalium) in the development of infectious complications of pregnancy, childbirth, the postnatal and early neonatal periods]. *Rossijskij*

- vestnik akushera-ginekologa - The Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist*, 2 (15), 85-91.
2. Volchegorskij, I. A., Pravdin, E. V. & Uzlova, T. V. (2015). Osobennosti infekcionno-vospalitel'nogo processa pri obostreniyah hronicheskogo endometrita/salpingooforita v zavisimosti ot tyazhesti soputstvuyushej depressii. [Features of infectious and inflammatory process with exacerbations of chronic endometritis / salpingo-oophoritis depending on the severity of concomitant depression]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa - The Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist*, 6 (15), 30-35.
  3. Kuzmin, V. N., Adamyan, L. V., Arslanyan, K. N. & Harchenko, E. I. (2017). Sovremennye sposoby borby s infekciej v akusherstve ta perinatologii (antibiotiki, bakteriofagi, immunomodulyatory). [Modern methods of fighting infection in obstetrics and perinatology (antibiotics, bacteriophages, immunomodulators)]. *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie - Infectious diseases: news, opinions, training*, 3, 37-45.
  4. Pestrikova, T. Yu., Yurasov, I. V. & Yurasova, E. A. (2015). Sovremennyy vzglyad na klinicheskoe techenie, diagnostiku i lechenie vospalitelnyh zabolevanij organov malogo taza u zhenshin. [Modern view on the clinical course, diagnosis and treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs in women]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa - The Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist*, 3(15), 23-28.
  5. Podzolkova, N. M., Sozaeva, L. G., Ivanycheva, I. A. & Ponomareva, I. V. (2015). Vozmozhnosti odnoetapnoj terapii bolnyh s bakterialnym vaginozom (rezultaty mnogocentrovogo otkrytogo prospektivnogo pilotnogo issledovaniya. [Possibilities of one-stage therapy of patients with bacterial vaginosis (results of a multicenter open prospective pilot study)]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa - The Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist*, 3 (15), 70-75.
  6. Rakhmatulyna M.R. (2015). Opyt pryimeneniya 5-nytroimidazolov terapii bolnykh s bakterialnym vahinozom. [Experience in the use of 5-nitroimidazole therapy in patients with bacterial vaginosis]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa - The Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist*, 2 (15), 92-98.
  7. Tihomirov, A. L. & Sarsaniya, S. I. (2007). *Vospalitelnye zabolevaniya zhenskih polovyh organov. [Inflammatory diseases of female genital organs]. MGMSU - MHMSU*, 28-34.
  8. Chen, P. C., Tseng, T. C., Hsieh, J. Y. & Lin, N. V. (2011). Association between stroke and patients with pelvic inflammatory disease. *Stroke*, 42 (7), 2074-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.612655.
  9. Hsu, M. I. & Lin, N. W. (2014). Risk of colorectal cancer in women with pelvic inflammatory disease: a matched cohort study. *Int. J. Obstet. Gynecol.*, 121 (3), 337-342. doi: 10.1111/1471-0528.12420.
  10. Lin, H. W., Tu, Y. Y. & Lin, S. Y. (2011). Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: a population-based study. *Lancet oncol.*, 12 (9), 900-9. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70165-6.
  11. Twin, J., Taylor, N., Garland, S. M., Hocking, J. S., Walker, J., Bradshaw, C. S. ... Tabrizi, S. N. (2011). Comparison of two *Mycoplasma genitalium* real-time PCR detection methodologies. *J. Clin. Microbiol.*, 49 (3), 1140-2. doi: 10.1128/JCM.02328-10.

**Дзись Н.П.**

#### **ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ ВЛАГАЛИЩА И ШЕЙКИ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

**Аннотация.** Вульвовагинальная и цервикальная инфекции есть фактором риска развития гнойно-воспалительных заболеваний органов малого таза, невынашивания беременности, ante- и интранатального инфицирования плода, частыми возбудителями которого оказываются *Ureaplasma*, *Mycoplasma* 30%, *Gardnerella vaginalis*, *Bacterioides*. Особое значение уделяется микст-инфекции, как резервуару большого количества различных потенциально вредных микроорганизмов. Некоторые из них изучены достаточно хорошо (стафилококки, стрептококки, гарднерелла), а роль других возбудителей в развитии и прогрессировании заболевания пока исследованы недостаточно. Целью исследования было изучить видовой состав микроорганизмов у женщин репродуктивного возраста с патологическими выделениями из половых путей и установить частоту генитального уреа- и /или микоплазмоза. Обследовано 54 пациентки репродуктивного возраста с жалобами на зуд, жжение, избыточное количество выделений из половых путей неслизистого характера и / или с неприятным запахом, которые повторялись 2 и более раз в течение года, после проведенного лечения. По данным гинекологического обследования эрозия шейки матки имела место в 8 (14,8%) пациенток, цервицит - у 6 (11,1%), наботовы кисты шейки матки - у 2 (3,7%) женщин, лейкоплакия - у 3 (5,55%) обследованных. Анализируя результаты бактериоскопического исследования, бактериальный вагиноз выявлен у 4 (7,4%) больных, неспецифический бактериальный кольпит - у 28 (51,8%), вагинальный кандидоз - у 17 (31,5%). При цитологическом скрининге CIN I диагностирована в 9 (16,6%) обследованных, CIN II - у 4 (7,4%). Оценивая результаты исследования, проведенные путем полимеразной цепной реакции, ВПЧ-инфекция выявлена у 8 (14,8%), уреаплазма - у 14 (25,9%), микоплазма - у 6 (11,1%) пациенток. При проведении бактериологического исследования выделений из влагалища и шейки матки выявлено: *Staphylococcus aureus* 105 определялся у 4 (7,4%), *Staphylococcus epidermidis* 103 - у 1 (1,8%), *E. coli* 105 - у 7 (12,9%), *Enterococcus faecalis* 106 - у 9 (16,6%), *Candida albicans* 105 - у 6 (11,1%), *Clebsiela* 106 - у 3 (5,5%), *Gardnerella vaginalis* 107 - в 11 (20,3%), *Streptococcus* 106 - у 5 (9,2%). Таким образом, диагностирован высокий процент (22,2%) сочетания уреаплазмы с другими видами условно-патогенных микроорганизмов и вирусов и патологией шейки матки (13%), а именно: комбинация уреаплазмы с условно-патогенной микрофлорой наблюдалась в 8 (14,8%) случаях, с ВПЧ - в 6 (11,1%), из микоплазмой и условно-патогенной микрофлорой - в 5 (9,3%) пациенток. Всего - в 35,2% случаев. Инфицирование женщин репродуктивного возраста уреаплазмой и реже микоплазмой с рецидивирующими патологическими выделениями из половых путей после проведенного лечения побуждает к поиску и внедрению в практику современных методов их диагностики и лечения.

**Ключевые слова:** уреаплазма, микоплазма, патологические выделения, влагалище, шейка матки, диагностика.

**Dzis N.P.**

#### **PECULIARITIES OF MICROBIOLOGICAL MONITORING IN THE PATHOLOGICAL STATUS OF THE VAGINA AND CERVIX IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE**

**Annotation.** Vulvovaginal and cervical infections are a risk factor of developing purulent inflammatory diseases of the pelvic

organs, miscarriage, antenatal and intranatal infections, with frequent pathogens *Ureaplasma*, *Mycoplasma*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacterioides*. Particular importance is given to the mix-infection as a reservoir of a large number of different potentially harmful microorganisms. The purpose of our study was to study the specific composition of microorganisms in women of reproductive age with pathological secretions from the genital tract and to determine the incidence of genitalurea / mycoplasmosis. 54 patients of reproductive age with complaint on itch, heartburn, excessive secretions from the non-slippery genital tract and / or with an unpleasant smell, which were repeated 2 or more times during the year after the treatment, were examined. During gynecological examination, the following diseases were detected in patients: erosion of the cervix in 8 (14.8%) patients, cervicitis in 6 (11.1%), cervical cyst in 2 (3.7%) women, leukoplakia in 3 (5.55%) of the surveyed. According to the results of bacterioscopy, bacterial vaginosis was detected in 4 (7.4%) patients, unspecified bacterial colpitis - 28 (51.8%), vaginal candidiasis - in 17 (31.5%). In cytological screening, CIN I was diagnosed in 9 (16.6%) subjects, CIN II in 4 (7.4%). Analyzing the results of the study conducted by the polymerase chain reaction of HPV-infection was found in 8 (14.8%), ureaplasma - in 14 (25.9%), mycoplasma - in 6 (11.1%) patients. *Staphylococcus aureus* 105 - 4 (7.4%), *Staphylococcus epidermidis* 103 - 1 (1.8%), *E. coli* 105 - 7 (12.9%), *Enterococcus*, were detected during bacteriological examination of vaginal and cervical extracts. *Fecalis* 106 - 9 (16.6%), *Candida albicans* 105 - 6 (11.1%), *Clebsiela* 106 - 3 (5.5%), *Gardnerella vaginalis* 107 - 11 (20.3%), *Streptococcus* 106 - 5 (9.2%). Thus, diagnosed high percentage (22.2%) ureaplasmas combination with other types of conditional - pathogenic microorganisms and viruses and cervical pathology (13%), namely the combination of ureaplasma pathogenic microflora was observed in 8 (14.8%) cases of HPV - 6 (11.1%), with mycoplasma, and pathogenic microflora - 5 (9.3%) patients. In general, 35.2% of cases. Assessing the infection of reproductive age women ureaplasma and mycoplasma less with recurrent abnormal discharge from the genital tract after treatment leads to the search and introduction of modern methods of their diagnosis and treatment.

**Keywords:** ureaplasma, mycoplasma, pathological exudation, biocenosis, diagnostics.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-32

УДК: 616.895.87:781.1:784]-079.4

## ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОАКУСТИКИ ЯК ДИФЕРЕНЦІЙНО-ДІАГНОСТИЧНОГО КРИТЕРІЮ ШИЗОАФЕКТИВНОГО РОЗЛАДУ ТА ПАРАНОЇДНОЇ ШИЗОФРЕНІЇ НА РАННІХ ЕТАПАХ ВИНИКНЕННЯ

Костюченко Н.В., Фільц О.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010)

Відповідальний за листування:  
e-mail: n.kostyuchenko@gmail.com

Статтю отримано 8 грудня 2017 р.; прийнято до друку 2 лютого 2018 р.

**Анотація.** У роботі проводилась оцінка взаємозв'язку наявності музичного слуху та дефіцитарних проявів у хворих на параноїдну шизофренію та шизоафективний розлад (ШАР). Сьогодні ШАР залишається одним із найбільш невизначених психічних розладів. Певна мінливість та нестабільність у діагностичному трактуванні даної нозології, нечіткість критеріальної оцінки значною мірою впливають на якісну діагностику та диференційну діагностику, особливо на ранніх етапах виникнення психічних розладів даного спектру (афективно-параноїдного). Метою дослідження було порівняння особливостей психоакустики (а саме наявності/відсутності музичного слуху) у пацієнтів із встановленим діагнозом ШАР та у пацієнтів із параноїдною шизофренією (ПШ), а також ступінь вираженості у них негативної симптоматики. У нашому дослідженні ми провели порівняльну оцінку негативної симптоматики у 40 пацієнтів із діагнозом параноїдна шизофренія та 40 пацієнтів із діагнозом шизоафективний розлад за допомогою шкали NSA-16 та субшкали негативної симптоматики PANSS. Порівняння вірогідності різниці між показниками досліджуваних груп проводилось за допомогою  $\chi^2$ -квдрата та тестів Манна-Утні. У групі пацієнтів із шизоафективним розладом, де більшість мали музичний слух, показники негативної симптоматики є значно нижчими, ніж у пацієнтів із параноїдною шизофренією, у яких музичний слух не був розвинутий. Так, середня оцінка негативних симптомів за шкалою NSA-16 у групі пацієнтів із діагнозом параноїдна шизофренія становила  $4,89 \pm 0,10$ , що у 2,6 рази ( $p < 0,01$ ) вище, ніж у групі пацієнтів із діагнозом шизоафективний розлад -  $1,84 \pm 0,10$ . В обох групах найвищі середні показники негативних симптомів були притаманні для симптомів "Статевий потяг" та "Обмежена цілеспрямованість". Згідно аналізу субшкали негативної симптоматики PANSS, середня оцінка ключових пунктів оцінювання в групі пацієнтів із ПШ була у 2,77 рази ( $p < 0,01$ ) вищою, ніж у групі пацієнтів із ШАР -  $4,74 \pm 0,11$  проти  $1,71 \pm 0,08$ . Порушення спонтанності та плинності мови посідає одне з чільних місць серед всіх негативних симптомів даної шкали в обох групах пацієнтів. Встановлена залежність між фактором наявності чи відсутності музичного слуху та ступенем вираженості негативної симптоматики при шизофренії та шизоафективному розладі, що дозволяє підтвердити доцільність оцінювання музичних здібностей у таких пацієнтів для розширення прогностично-діагностичних можливостей у психіатричній практиці.

**Ключові слова:** параноїдна шизофренія, шизоафективний розлад, музичний слух.

### Вступ

Сьогодні шизоафективний розлад (ШАР) залишається одним із найбільш невизначених психічних розладів. Наразі нараховують 23 визначення цього розладу [3, 5, 7]. Сучасними провідними класифікаціями, на які повинна спиратись психіатрична спільнота, є МКХ-10 [9] та DSM-V [8]. Визначення ШАР за МКХ-10 (редакція 2010 р.) є таким: "Епізодичні розлади, в яких одночасно присутні і афективні, і шизофренічні симптоми, але які не виправдовують діагноз ані шизофренії, ані депресивного або маніакального епізоду".

Частоту виникнення ШАР в загальній популяції важко визначити через те, що діагностичні критерії змінювались протягом останніх років. Фінські вчені визначали поширеність ШАР в межах 0,32%, за даними дослідників з Франції - 0,5-0,8%. Ці числа є приблизними, так як прицільні дослідження не були проведені [3, 7].

Певна мінливість та нестабільність в діагностичному трактуванні даної нозології, нечіткість критеріальної оцінки значною мірою впливають на якісну діагностику та диференційну діагностику, особливо на ранніх етапах виникнення психічних розладів даного спектру

(афективно-параноїдного).

Незважаючи на те, що існують численні праці дескриптивного характеру, присвячені ШАР та висвітленню характерного стереотипу розгортання афективно-параноїдного приступу та перебігу хвороби в цілому, часто в практичній діяльності поліморфність психотичної симптоматики та необхідність більш тривалого обсерваційного періоду за такими пацієнтами постає на перешкоді вчасній та правильній нозологічній інтерпретації клінічної картини [4, 5].

Також відомо, що немає значних патогномонічних відмінностей між продуктивною симптоматикою при шизофренії та шизоафективному розладі, а диференційна діагностика в більшій мірі опирається на наявність негативної симптоматики, що свідчить на користь шизофренії та виключає ШАР. Трирічний діагностичний катамнез у випадку вперше встановленого психозу вказує на його нестабільність у 30,8% випадків [7].

За нашими спостереженнями [1] щодо особливостей клінічної картини при наявності/відсутності музичного слуху в пацієнтів з первинним психотичним епізо-

дом ШАР, то аналіз отриманих результатів вказує, що у таких пацієнтів із присутнім музичним слухом не було виявлено якісних змін в мисленні, майже не спостерігалось резидуальної психотичної симптоматики та емоційно-вольового дефіциту, проте у 80% випадків були виражені афективні порушення. Тоді як у таких пацієнтів без музичного слуху спостерігались в більшості випадків ознаки емоційно-вольового дефіциту (до 66%), на однаковому рівні були присутні якісні зміни в мисленні та резидуальна психотична симптоматика (до 33%), та майже не спостерігались афективні порушення.

У світлі отриманих результатів, метою нашого дослідження було порівняння особливостей психоакустики (а саме наявність/відсутність музичного слуху) в пацієнтів із встановленим діагнозом ШАР та у пацієнтів із параноїдною шизофренією, а також ступінь вираженості у них негативної симптоматики (за шкалою NSA-16 та субшкалою негативної симптоматики PANSS).

### Матеріали та методи

У роботі була проведена порівняльна оцінка негативної симптоматики 40 пацієнтів із діагнозом параноїдна шизофренія (ПШ) та 40 пацієнтів із діагнозом шизоафективний розлад за допомогою двох шкал: шкали Оцінки негативних симптомів-16 (ОНС-16), 16-item Negative Symptom Assessment (NSA-16) та субшкали негативної симптоматики PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale) [8]. Обстеження та спостереження за пацієнтами відбувалось на базі третього клінічного відділення КЗ "Львівської обласної клінічної психіатричної лікарні" за період 2015 р. Проведено аналіз відносних величин: екстенсивного показника (P) та його середньої похибки (mp), а також середніх величин: середнього арифметичного (M) та його стандартної помилки (m). Порівняння вірогідності різниці між показниками досліджуваних груп здійснено за методами ксі-квадрату та Манна-Уїтні [2].

### Результати. Обговорення

За нашими даними в субпопуляції пацієнтів із шизоафективним розладом, частка пацієнтів із розвинутим музичним слухом є набагато вищою ( $p < 0,01$ ) і становить  $70,00 \pm 7,25\%$ , тоді ж як в пацієнтів із параноїдною шизофренією цей відсоток складає лише  $20,00 \pm 6,32\%$  (табл. 1).

При вивченні ступеня негативної симптоматики в обох субпопуляціях спостерігалась достовірна різниця ( $p < 0,01$ ) поміж ключовими пунктами оцінювання негативних симптомів за шкалою NSA-16 із значно вищими середніми показниками у пацієнтів із діагнозом параноїдна шизофренія (табл. 2).

Середня оцінка негативних симптомів у групі пацієнтів із діагнозом параноїдна шизофренія складала  $4,89 \pm 0,10$ , що достовірно ( $p < 0,01$ ) у 2,6 рази вище, ніж у групі пацієнтів із діагнозом шизоафективний розлад -  $1,84 \pm 0,10$  бали.

**Таблиця 1.** Дані про наявність та відсутність музичного слуху в пацієнтів із параноїдною шизофренією та шизоафективним розладом ( $P \pm mp$ , %).

Наявність/відсутність музичного слуху	Пацієнти із діагнозом параноїдна шизофренія (n=40)	Пацієнти із діагнозом шизоафективний розлад (n=40)
Присутній музичний слух	8 ( $20,00 \pm 6,32$ %)	28 ( $70,00 \pm 7,25$ %)*
Відсутній музичний слух	32 ( $80,00 \pm 6,32$ %)	12 ( $30,00 \pm 7,25$ %)*

**Примітка.** \* -  $p < 0,01$  - різниця між показниками пацієнтів обох груп достовірна.

**Таблиця 2.** Порівняльне оцінювання негативних симптомів (згідно NSA-16) в пацієнтів із діагнозом параноїдна шизофренія та шизоафективний розлад.

Ключові пункти оцінювання негативних симптомів (ОНС-16)	Пацієнти із діагнозом параноїдна шизофренія (n=40)	Пацієнти із діагнозом шизоафективний розлад (n=40)
1. Затримка відповіді	$4,55 \pm 0,18$	$1,75 \pm 0,09$ *
2. Обмежений обсяг мовлення	$4,63 \pm 0,18$	$1,73 \pm 0,11$ *
3. Бідне мовлення	$4,45 \pm 0,21$	$1,73 \pm 0,12$ *
4. Нерозбірливе мовлення	$4,33 \pm 0,18$	$1,73 \pm 0,12$ *
5. Знижена емоційність	$4,88 \pm 0,14$	$1,90 \pm 0,13$ *
6. Малозмінна інтенсивність емоційних реакцій	$5,23 \pm 0,11$	$2,03 \pm 0,15$ *
7. Слабкий вияв емоцій на вимогу	$5,45 \pm 0,09$	$1,88 \pm 0,14$ *
8. Слабкий соціальний потяг	$5,58 \pm 0,10$	$1,80 \pm 0,14$ *
9. Слабке порозуміння з опитувачем	$5,55 \pm 0,09$	$1,85 \pm 0,13$ *
10. Статевий потяг	$6,30 \pm 0,10$	$2,55 \pm 0,23$ *
11. Поганий догляд за зовнішністю та гігієна	$4,93 \pm 0,15$	$1,85 \pm 0,12$ *
12. Обмежена цілеспрямованість	$5,03 \pm 0,16$	$1,88 \pm 0,15$ *
13. Обмежені захоплення та інтереси	$4,83 \pm 0,15$	$1,80 \pm 0,13$ *
14. Низька повсякденна активність	$4,45 \pm 0,12$	$1,83 \pm 0,13$ *
15. Обмежена жестикуляція	$4,05 \pm 0,18$	$1,60 \pm 0,11$ *
16. Повільні рухи	$4,05 \pm 0,18$	$1,58 \pm 0,11$ *
Загальна оцінка негативних симптомів	$4,89 \pm 0,10$	$1,84 \pm 0,10$ *

**Примітка.** \* -  $p < 0,01$  - різниця між показниками достовірна.

У пацієнтів із діагнозом параноїдна шизофренія найвищі середні показники негативних симптомів були у межах від  $6,30 \pm 0,10$  (Статевий потяг) до  $5,03 \pm 0,16$  (Обмежена цілеспрямованість). У цьому діапазоні були задіяні в основному негативні симптоми комунікації: "Слабкий соціальний потяг", "Слабке порозуміння з опитувачем, та емоційності: "Слабкий вияв емоцій на вимогу", "Малозмінна інтенсивність емоційних реакцій". Найнижчі показники негативних симптомів у пацієнтів цієї групи стосувались рухової активності при спілку-

**Таблиця 3.** Порівняльне оцінювання негативних симптомів (згідно PANSS субшкали негативної симптоматики) в пацієнтів із діагнозом параноїдна шизофренія та шизоафективний розлад.

Ключові пункти оцінювання негативних симптомів (згідно PANSS субшкали негативної симптоматики)	Пацієнти із діагнозом параноїдна шизофренія (n=40)	Пацієнти із діагнозом шизоафективний розлад (n=40)
1. Притуплений афект	4,33±0,15	1,68±0,08*
2. Емоційна відгородженість	4,58±0,17	1,63±0,09*
3. Складнощі в спілкуванні	4,43±0,20	1,60±0,11*
4. Пасивно-апатична соціальна відгородженість	4,35±0,17	1,63±0,11*
5. Порушення абстрактного мислення	4,88±0,14	1,85±0,12*
6. Порушення спонтанності та плинності мови	5,20±0,12	1,85±0,12*
7. Стереотипне мислення	5,45±0,09	1,78±0,13*
8. Середні дані шкали	4,74±0,11	1,71±0,08*

**Примітка.** \* -  $p < 0,01$  - різниця між показниками достовірна.

ванні: "Обмежена жестикуляція" ( $4,05 \pm 0,18$ ) та "Повільні рухи" ( $4,05 \pm 0,18$ ).

У пацієнтів із діагнозом шизоафективний розлад найвищі середні показники негативних симптомів були у межах від  $2,55 \pm 0,23$  (Статевий потяг) до  $1,85 \pm 0,13$  (Поганий догляд за зовнішністю та гігієна; Обмежена цілеспрямованість). Тотожно до пацієнтів із параноїдною шизофренією у пацієнтів із ШАР у цьому діапазоні також були задіяні негативні симптоми комунікації: "Слабке порозуміння з опитувачем" та емоційності: "Слабкий вияв емоцій на вимогу", "Малозмінна інтенсивність емоційних реакцій", "Знижена емоційність". Найнижчі показники негативних симптомів у пацієнтів цієї групи так само як і у пацієнтів із ПШ стосувались рухової активності при спілкуванні: "Обмежена жестикуляція" ( $1,60 \pm 0,11$ ) та "Повільні рухи" ( $1,58 \pm 0,11$ ).

Найбільша різниця між показниками (у 3 рази) пацієнтів досліджуваних груп була при негативних симптомах комунікації: "Слабке порозуміння з опитувачем" та "Слабкий соціальний потяг".

Згідно аналізу субшкали негативної симптоматики PANSS, середня оцінка ключових пунктів оцінювання в групі пацієнтів із ПШ була у 2,77 рази ( $p < 0,01$ ) вищою, ніж у групі пацієнтів із ШАР -  $4,74 \pm 0,11$  проти  $1,71 \pm 0,08$  (табл. 3).

Порушення спонтанності та плинності мови посідає одне з чільних місць серед всіх негативних симптомів даної шкали в обох групах пацієнтів. Окрім цього симптому, у групі пацієнтів із ПШ високий бал оцінювання

має "Стереотипне мислення" -  $5,45 \pm 0,09$ , у групі пацієнтів із ШАР - "Порушення абстрактного мислення" -  $1,85 \pm 0,12$ . У пацієнтів із діагнозом параноїдна шизофренія решта показників субшкали була у межах від  $4,88 \pm 0,14$  (Порушення абстрактного мислення) до  $4,33 \pm 0,15$  (Притуплений афект), у пацієнтів із діагнозом шизоафективний розлад - від  $1,78 \pm 0,13$  (Стереотипне мислення) до  $1,60 \pm 0,11$  (Складнощі в спілкуванні). Найбільша різниця (у 3,07 рази) при порівнянні показників обох груп встановлена при симптомі "Стереотипне мислення".

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отримані результати дозволяють розглядати особливості психоакустики у вигляді присутності/відсутності музичного слуху як достовірний критерій для диференційної діагностики при шизофренії та шизоафективному розладі навіть на ранніх етапах виникнення поліморфної психотичної симптоматики.

2. Дані дослідження підтвердили, що дана біологічно-конституційна особливість (слух) є маркером сприятливого прогнозу при цілому спектрі ендогенних захворювань.

Перспективою подальших наукових розробок є дослідження взаємозалежності даних негативних симптомів від віку, професії, соціального статусу та порівняння цих результатів у пацієнтів з різними психоакустичними можливостями.

### Список посилань

1. Костюченко, Н. В., Фільц, О. О. (2017). Взаємозв'язок особливостей психоакустики та негативної симптоматики у хворих на шизофренію. *Український вісник психоневрології*, 25, 1 (90), 129.
2. Любінець О. В., Гутор Т. Г., Ходор О. Є. (2016). Ефективність впровадження інформаційних систем в заклади охорони здоров'я на думку лікарів-організаторів. *Східноєвропейський журнал громадського здоров'я*, 1, 93-94.
3. Bertelsen, M., Jeppesen, P. & Petersen, L. (2008). Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *J. Archives of General Psychiatry*, 65(7), 762-771. doi: 10.1001/archpsyc.65.7.762.
4. Heckers, S. V. & Konradi, C. Hippocampal pathology in schizophrenia. (2010). *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, 4, 529-553. DOI: 10.1007/7854\_2010\_43.
5. Humensky J., Dixon L. & Essock S. (2013). An interactive tool to estimate costs and resources for a first-episode psychosis initiative in New York State. *Psychiatric Services*, 64, 832-834. Retrieved from <http://www.easacomcommunity.org/files/>

- Interactive\_Tool\_Estimate\_Costs\_Resources\_FEP\_Initiative.pdf.
- Ford, J. M. & Mithalon, D. H. (2008). Neural synchrony in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 34, 904-906. doi: 10.1093/schbul/sbn090.
  - Foussias, G. & Remington, G. (2010). Negative Symptoms in Schizophrenia: Avolition and Occam's Razor. *Schizophrenia Bulletin*, 36 (2), 359-369. doi: 10.1093/schbul/sbn094.
  - Larry, A., Robert, M., Cheryl, C., van Willigenburg, A. & Panagides, J. (2010). The 4-Item Negative Symptom Assessment (NSA-4) Instrument. *Psychiatry* (Edgmont), 7 (7), 26-32. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2922363/>.
  - World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). (2010). *zdorovia - Eastern European Journal of Public Health*, 1, 93-94.
  - Bertelsen, M., Jeppesen, P. & Petersen, L. (2008). Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *J. Archives of General Psychiatry*, 65(7), 762-771. doi: 10.1001/archpsyc.65.7.762.
  - Heckers, S. V. & Konradi, C. Hippocampal pathology in schizophrenia. (2010). *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, 4, 529-553. DOI: 10.1007/7854\_2010\_43.
  - Humensky J., Dixon L. & Essock S. (2013). An interactive tool to estimate costs and resources for a first-episode psychosis initiative in New York State. *Psychiatric Services.*, 64, 832-834. Retrieved from [http://www.easacomcommunity.org/files/Interactive\\_Tool\\_Estimate\\_Costs\\_Resources\\_FEP\\_Initiative.pdf](http://www.easacomcommunity.org/files/Interactive_Tool_Estimate_Costs_Resources_FEP_Initiative.pdf).
  - Ford, J. M. & Mithalon, D. H. (2008). Neural synchrony in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 34, 904-906. doi: 10.1093/schbul/sbn090.
  - Foussias, G. & Remington, G. (2010). Negative Symptoms in Schizophrenia: Avolition and Occam's Razor. *Schizophrenia Bulletin*, 36 (2), 359-369. doi: 10.1093/schbul/sbn094.
  - Larry, A., Robert, M., Cheryl, C., van Willigenburg, A. & Panagides, J. (2010). The 4-Item Negative Symptom Assessment (NSA-4) Instrument. *Psychiatry* (Edgmont), 7 (7), 26-32. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2922363/>.
  - World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). (2010).

## References

- Kostiuchenko, N. V. & Filts, O. O. (2017). Vzaimozv'iazok osoblyvostei psykhoakustyky ta nehatyvnoi symptomatyky u khvorykh na shyzofreniiu. [The relationship between the features of psychoacoustics and negative symptoms in patients with schizophrenia]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii - Ukrainian Journal of Psychoneurology*, 25, 1 (90), 129.
- Lubinet, O. V., Gutor, T. G. & Khodor, O. Ya. (2016). Efektyvnist vprovadzhennia informatsiinykh system v zaklady okhorony zdorovia na dumku likariv-orhanizatoriv. [The effectiveness of the implementation of information systems in health care institutions according to the doctors-organizers]. *Skhidnoevropeiskyi zhurnal hromadskoho*

**Костюченко Н. В., Фільц О. О.**

## ОСОБЕННОСТИ ПСИХОАКУСТИКИ КАК ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОГО КРИТЕРИЯ ШИЗОАФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА И ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ НА РАННИХ ЭТАПАХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

**Аннотация.** В работе проводилась оценка взаимосвязи наличия музыкального слуха и дефицитарных проявлений у больных параноидной шизофренией и шизоаффективным расстройством (ШАР). Сегодня ШАР остается одним из самых неопределенных психических расстройств. Определенная изменчивость и нестабильность в диагностической трактовке данной нозологии, нечеткость критериальной оценки в значительной степени влияют на качественную диагностику и дифференциальную диагностику, особенно на ранних этапах возникновения психических расстройств данного спектра (аффективно-параноидного). Целью исследования было сравнение особенностей психоакустики (а именно наличие/отсутствие музыкального слуха) у пациентов с установленным диагнозом ШАР и у пациентов с параноидной шизофренией (ПШ), а также степень выраженности у них негативной симптоматики. В нашем исследовании мы провели сравнительную оценку негативной симптоматики у 40 пациентов с диагнозом параноидная шизофрения и 40 пациентов с диагнозом шизоаффективное расстройство с помощью шкалы NSA-16 и субшкалы негативной симптоматики PANSS. Сравнение достоверности разницы между показателями исследуемых групп проводилось с помощью хи-квадрата и тестов Манна-Уитни. В группе пациентов с шизоаффективным расстройством, где большинство имели музыкальный слух, показатели негативной симптоматики значительно ниже, чем у пациентов с параноидной шизофренией, в которых музыкальный слух не был развит. Так, средняя оценка негативных симптомов по шкале NSA-16 в группе пациентов с диагнозом параноидная шизофрения составила  $4,89 \pm 0,10$ , что в 2,6 раза ( $p < 0,01$ ) выше, чем в группе пациентов с диагнозом шизоаффективное расстройство -  $1,84 \pm 0,10$ . В обеих группах высокие средние показатели негативных симптомов были присущи симптомам "Половое влечение" и "Ограниченная целеустремленность". Согласно анализу субшкалы негативной симптоматики PANSS, средняя оценка ключевых пунктов оценивания в группе пациентов с ПШ была в 2,77 раза ( $p < 0,01$ ) выше, чем в группе пациентов с ШАР -  $4,74 \pm 0,11$  против  $1,71 \pm 0,08$  соответственно. Нарушение спонтанности и текучести языка занимает одно из ведущих мест среди всех негативных симптомов данной шкалы в обеих группах пациентов. Установлена зависимость между фактором наличия или отсутствия музыкального слуха и степени выраженности негативной симптоматики при шизофрении и шизоаффективном расстройстве, что позволяет подтвердить целесообразность оценки музыкальных способностей у таких пациентов для расширения прогностических и диагностических возможностей в психиатрической практике.

**Ключевые слова:** параноидная шизофрения, шизоаффективное расстройство, музыкальный слух.

**Kostyuchenko N.V., Filts O.O.**

## PECULIARITIES OF PSYCHOACOUSTICS AS A DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC CRITERIA OF SCHIZOAFFECTIVE DISORDER AND PARANOID SCHIZOPHRENIA AT THE EARLY STAGES OF DEVELOPMENT

**Annotation.** The work carried out the assessment of interconnection between the presence of musical ear and defective manifestations in patients with paranoid schizophrenia and schizoaffective disorder (SAD). SAD remained one of the most uncertain

*mental disorders. The certain variability and instability in the diagnostic interpretation of this nosology, the fuzziness of the criterion assessment greatly affected the quality of diagnosis and differential diagnosis, especially in the early stages of development of mental disorders of this spectrum (affectively-paranoid). The aim of the study was to compare the peculiarities of psychoacoustics (namely the presence/absence of musical ear) in patients with the SAD diagnosis and in patients with paranoid schizophrenia (PS), as well as the degree of severity of negative symptoms. In our research we conducted comparative evaluation of negatives symptoms in 40 patients with paranoid schizophrenia and 40 patients with schizoaffective disorder by means of NSA-16 scale and PANSS negative symptoms subscale. Comparison of difference probability between indexes of research groups is done by means of chi-squared and Mann-Whitney tests. In the group of patients with schizoaffective disorder, most persons had musical ear, the rates of negative symptoms were significantly lower than in patients with paranoid schizophrenia, who did not have developed musical ear. Thus, the average assessment of negative symptoms according to the scale of NSA-16 in the group of patients with a diagnosis of paranoid schizophrenia was  $4.89 \pm 0,10$ , which by 2.6 ( $p < 0,01$ ) higher than in the group of patients diagnosed with schizoaffective disorder -  $1,84 \pm 0,10$ . In both groups, the highest average rates of negative symptoms were inherent to the symptoms "Sexual attraction" and "Limited purposefulness". The average assessment of the key points of evaluation in the group of patients with PS, by 2,77 ( $p < 0,01$ ) higher than in the group of patients with SAD -  $4,74 \pm 0,11$  against  $1,71 \pm 0,08$ , according to the analysis of the subscale of negative symptoms of the PANSS. The violation of spontaneity and fluidity of speech occupied one of the leading places among all the negative symptoms of this scale in both groups of patients. So, the dependence between the factor of presence or absence of musical ear and the degree of severity of negative symptoms of schizophrenia and schizoaffective disorder was established, which allowed to confirm the expediency of evaluating musical abilities in such patients for the expansion of prognostic and diagnostic possibilities in psychiatric practice.*

**Keywords:** *paranoid schizophrenia, schizoaffective disorder, musical ear.*

---



DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-33

УДК: 618.3-092-08:618.146-089

## СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ОПТИМІЗАЦІЇ ТЕРАПІЇ У ВАГІТНИХ З ФУНКЦІОНАЛЬНОЮ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Олешко В.Ф.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, (бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601)

Відповідальний за листування:  
e-mail: docolv@gmail.com

Статтю отримано 21 грудня 2017 р.; прийнято до друку 9 лютого 2018 р.

**Анотація.** Функціональна істміко-цервікальна займає провідне місце в етіології невиношування та недоношування вагітності. Мета дослідження полягала в оцінці показників гормонального фону протягом вагітності у жінок з функціональною істміко-цервікальною недостатністю та корекції виявлених порушень для профілактики акушерських ускладнень. Обстежено 101 вагітну з встановленим діагнозом "функціональна істміко-цервікальна недостатність" у терміні гестації 22-32 тижні (основна група), та 34 вагітних й породіль з фізіологічним станом шийки матки (контрольна група). Проводилось дослідження вмісту прогестерону, естрадіолу, кортизолу і пролактину у сироватці крові. 63 вагітні отримували терапію згідно діючих клінічних наказів МОЗ України (I основна група) і 38 вагітних (II основна група) - розроблений і запропонований лікувально-профілактичний комплекс: мікронізований прогестерон у добовій дозі 200-400 мг до 34-35 тижнів, магнію оратат дигідрат та аргініну глутамат у терапевтичній дозі. Корекцію істміко-цервікальної недостатності забезпечували шляхом інсталяції силіконового цервікального перфорованого песарію (за показаннями). Отримані відомості свідчать про наявність ознак нестійкості гормонопродукуючої функції плаценти (достовірне зниження концентрації прогестерону на тлі високої концентрації естрадіолу) і підвищення біосинтезу стрес-асоційованих гормонів. Ефективність розробленого і запропонованого курсу лікувально-профілактичних заходів підтверджує зростання концентрації прогестерону у плазмі крові, нормалізація показників концентрації стрес-асоційованих гормонів відповідно до терміну гестації. Це забезпечило зниження питомої ваги загрозливих передчасних пологів, плацентарної дисфункції, вагініту, бактеріального вагінозу і відтермінування пологів до терміну 38-39 тижнів у 97,4% вагітних (у I групі - 82,5%). Призначення вагітним з функціональною істміко-цервікальною недостатністю удосконаленої терапії із застосуванням мікронізованого прогестерону, магнію оратату дигідрату, аргініну глутамату, є доцільним і ефективним порівняно із загальноприйнятою терапією.

**Ключові слова:** вагітність, функціональна істміко-цервікальна недостатність, гормональний гомеостаз, лікування.

### Вступ

Проблема збереження здоров'я нації в Україні є провідною та вельми актуальною [4, 5]. Серед основних факторів, що негативно впливають на здоров'я нації, є невиношування та недоношування вагітності, частота яких залишається стабільно високою і не має тенденції до зниження [2, 7, 8, 11, 12].

Серед етіологічних чинників невиношування та недоношування вагітності важливе значення має функціональна істміко-цервікальна недостатність (ФІЦН), яка реєструється у майже 40% жінок, зі звичним невиношуванням в анамнезі, та є причиною близько 30% випадків передчасних пологів [6, 13, 14]. Одним з ключових етіологічних чинників розвитку ФІЦН є гормональний дисбаланс як передую вагітності та під час її перебігу. Маніфестація ФІЦН спостерігається майже у кожній третій вагітній, яка в анамнезі мала гіперандрогенію будь-якого ґенезу, гіпофункцію яєчників, недостатність лютеїнової фази або метаболічний синдром [3, 13, 15]. Саме тому стан гормонального гомеостазу під час вагітності, особливо у вагітних з ФІЦН, набуває великого значення.

Мета дослідження - оцінити особливості гормонального фону в динаміці вагітності у жінок з функціональною істміко-цервікальною недостатністю та провести корекцію виявлених порушень для профілактики аку-

шерських ускладнень.

### Матеріали та методи

Обстежено 135 вагітних і породіль, які сформували основну та контрольну групи. До основної групи увійшли 101 вагітна з встановленим діагнозом "функціональна істміко-цервікальна недостатність" у терміні гестації 22-32 тижні, та 34 вагітні й породілі з фізіологічним станом шийки матки. На другому етапі дослідження, в залежності від отриманої терапії, вагітні основної групи розділились на дві: I група - 63 вагітні, які отримували загальноприйнятну терапію, спрямовану на пролонгування вагітності, згідно клінічного протоколу з акушерської допомоги МОЗ України № 624 "Невиношування вагітності" від 03.11.2008 р. [9]. II групу сформували 38 вагітних, які отримували розроблений і запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів.

Усім вагітним, окрім загальноприйнятого обстеження, передбаченого діючими клінічними протоколами МОЗ України проводилось визначення концентрації естрадіолу (Е2), прогестерону (ПГ), пролактину (ПРЛ) та кортизолу (К) за допомогою імуноферментного методу на апараті Рідер-MSR-1000 з використанням тест-систем виробництва фірми ООО "Хема-Медика" (Росія) [9, 10]. Статистичну обробку результатів досл-

ідження виконували шляхом використання методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента та методу кутового перетворення Фішера. Розбіжності вважались достовірними при  $p < 0,05$ .

Для корекції виявлених порушень у гормональній ланці, вагітним II основної групи призначалася довготривала підтримка мікронізованим прогестероном у сублінгвальної або вагінальної формах у разовій дозі 200-400 мг двічі на добу до 34-35 тижнів вагітності, поступово знижуючи дозу. Показанням для призначення прогестеронової підтримки був лабораторно доведений абсолютний або відносний дефіцитом ПГ, а в разі наявності в анамнезі двох та більше спонтанних викиднів у першому триместрі, доведеної до вагітності недостатності лютеїнової фази (НЛФ), вилікуваного безпліддя та вагітності, що настала внаслідок використання допоміжних репродуктивних технологій - прогестеронова підтримка призначалась без попереднього визначення рівня ПГ.

Розглядаючи ФІЦН як один із численних проявів недиференційованої дисплазії сполучної тканини, який характеризується наявністю дефіциту магнію, в комплекс терапії включено магнію оротат дигідрат. Перший тиждень препарат призначали за годину до прийому їжі по дві таблетки три рази на добу, а в наступні п'ять тижнів - по одній таблетці три рази на добу. Загальний курс лікування становив чотири-п'ять тижнів. З урахуванням ролі захворювань печінки та гепатобіліарної системи в патогенезі гормонального дисбалансу, вагітним II основної групи призначався аргініну глутамат по дві таблетки три рази на добу протягом двох тижнів [1]. В разі наявності показань вагітним основної групи виконували інсталяцію силіконового цервікального перфорованого песарію (СЦПП) з метою механічного відновлення обтураторної спроможності шийки матки. Планове видалення СЦПП проводилось у 37-38 тижнів.

### Результати. Обговорення

Вік вагітних основної групи в середньому знаходився в межах від 18 до 40 років і склав  $29,0 \pm 0,8$  років (контрольна група -  $26,3 \pm 0,64$  років). Вагітні досліджуваних груп характеризувались високим рівнем соматичної захворюваності. Переважна більшість вагітних основної групи ( $65,9\%$ ) відзначала наявність сукупної екстрагенітальної патології (контрольна група -  $36,0\%$ ;  $p < 0,05$ ).

Протягом обстеження у вагітних основної групи виявлені захворювання, які є клінічними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної системи (НДСТ), а саме: хвороби серцево-судинної системи (54 вагітні -  $63,5\%$ ; контрольна група - 8 вагітних -  $32,0\%$ ;  $p < 0,05$ ), захворювання очей (26 вагітні -  $30,6\%$ ; контрольна група - 3 вагітні -  $12,0\%$ ;  $p < 0,05$ ), шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи (42 вагітні -  $49,4\%$ , контрольна група - 7 вагітні -  $28,0\%$ ;  $p < 0,05$ ). Для вагітних контрольної групи виявилось характерним переважання захворювань сечовивідних шляхів (9 вагітних -

$36,0\%$ ), серцево-судинної системи (8 вагітних -  $32,0\%$ ) і лор-органів (8 вагітних -  $32,0\%$ ). Соматично здоровими вважали себе  $15,8\%$  вагітних основної і  $26,5\%$  контрольної групи.

Вік настання менархе у вагітних обстежених груп не мав достовірних розбіжностей і знаходився у межах фізіологічної вікової норми. З іншого боку, 11 ( $23,8\%$ ) вагітних основної групи протягом опитування відмічали ранній початок менархе, а 13 ( $12,9\%$ ) - пізній, що з великою долею вірогідності може свідчити про наявність порушення процесів стероїдогенезу.

Вагітні основної групи характеризувались високим рівнем гінекологічної захворюваності ( $91$  вагітна -  $90,1\%$ ), яка перевищувала аналогічні показники у групі контролю ( $25$  вагітних -  $73,5\%$ ;  $p < 0,05$ ).

У структурі гінекологічної захворюваності у вагітних основної групи переважали запальні захворювання жіночої статевій системи -  $86,8\%$  (контрольна група -  $40\%$ ;  $p < 0,05$ ), фонові та передракові захворювання шийки матки -  $72,5\%$  (контрольна група -  $16,0\%$ ;  $p < 0,05$ ) та захворюваність на інфекції, які передаються статевим шляхом -  $42,9\%$  жінок (контрольна група -  $16,0\%$ ;  $p < 0,05$ ).

Переважна більшість обстежених жінок були першовагітні ( $45,5\%$  - основна група,  $55,9\%$  - контрольна група), а також повторновагітні, які народжували вперше (основна група -  $65,3\%$ , контрольна група -  $70,6\%$ ).

У структурі ускладнень теперішньої вагітності у жінок основної групи переважали наступні: загрожуючі пізній самовільний аборт ( $76,2\%$ ; контрольна група -  $32,4\%$ ;  $p < 0,05$ ), загрожуючі передчасні пологи ( $76,2\%$ ; контрольна група -  $26,5\%$ ;  $p < 0,05$ ), плацентарна дисфункція ( $24,8\%$ ; контрольна група -  $11,8\%$ ;  $p < 0,05$ ), бактеріальний вагіноз ( $20,8\%$ , контрольна група -  $8,8\%$ ;  $p < 0,05$ ), вагініт ( $66,3\%$ ; контрольна група -  $5,9\%$ ;  $p < 0,05$ ) та аномальна кількість амніотичної рідини ( $24,8\%$ , контрольна група -  $5,9\%$ ;  $p < 0,05$ ).

Результати проведеного дослідження свідчать про відчутність достовірної різниці в концентрації естрадіолу незалежно від терміну гестації у вагітних основної та контрольної груп. Середні показники вмісту естрадіолу в другому ( $24,44 \pm 1,14$  нм/л - основна група та  $29,70 \pm 3,54$  нм/л - контрольна група) та третьому триместрах ( $49,20 \pm 1,88$  нм/л - основна група;  $51,69 \pm 0,97$  нм/л - контрольна група) знаходились в межах гестаційної норми. В той же час, у вагітних з ФІЦН середня концентрація ПГ, перебуваючи в межах фізіологічної норми як у другому ( $180,61 \pm 5,69$  нм/л), так і в третьому триместрі вагітності ( $395,61 \pm 6,20$  нм/л), була практично вдвічі нижчою, ніж у вагітних жінок контрольної групи ( $358,0 \pm 4,57$  нм/л у другому та  $679,43 \pm 6,0$  нм/л у третьому триместрі) ( $p < 0,05$ ).

Значення К в плазмі крові вагітних основної групи було вище аналогічних показників в групі контролю в середньому на  $72,7\%$ . Протягом вагітності концентрація К у сироватці крові вагітних основної групи характе-

**Таблиця 1.** Концентрація естрадіолу, прогестерону, кортизолу та пролактину в крові вагітних у 33-34 тижні вагітності до та після лікування ( $M \pm m$ ).

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)				Контрольна група (n = 34)
	I група (n = 63)		II група (n = 38)		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
E <sub>2</sub>	48,71±2,44	51,35±2,49	49,95±2,86	50,86±2,94	51,69±0,97
ПГ	392,01±7,70*	454,71±8,05 <sup>^</sup>	403,90±10,18*	621,00±15,23 <sup>*-#</sup>	679,43±6,0
К	297,89±6,19*	289,22±9,04*	306,48±7,50*	210,88±5,48 <sup>*-#</sup>	158,84±6,85
ПРЛ	320,01±12,59*	302,55±6,00*	309,86±12,25*	265,51±11,93 <sup>*-#</sup>	230,81±3,20

**Примітки:** \* - статистично достовірні відмінності I та II групи порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ); # - статистично достовірні відмінності II групи порівняно з I після лікування ( $p < 0,05$ ); ^ - статистично достовірні відмінності II групи до та після лікування ( $p < 0,05$ ); ^ - статистично достовірні відмінності I групи до та після лікування ( $p < 0,05$ ).

ризувалась зростанням та в 32-33 тижні наближалась до 300,81±4,84 нг/мл, що є верхньою межею фізіологічної норми, проте майже вдвічі перевищувала аналогічний показник у групі вагітних з фізіологічним станом шийки матки (158,84±6,85 нг/мл;  $p < 0,05$ ). Середній показник концентрації ПРЛ у сироватці крові вагітних основної групи в II і в III триместрах, виявився підвищеними в порівнянні з фізіологічною нормою, і з показником вагітних контрольної групи, і становив 281,06±4,36 нг/мл і 316,69±9,52 нг/мл відповідно, що майже в 2,5 і 1,4 разу вище в порівнянні з аналогічним показником у жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, результати дослідження свідчать про притаманну вагітним з ФІЦН плацентарну дисфункцію і напруження в гіпофізарно-наднирниковій системі.

Динамічне обстеження вагітних з ФІЦН в залежності від запропонованої удосконаленої терапії свідчить про прогресивне зростання концентрації ПГ у плазмі крові. У вагітних II групи на тлі тривалого прийому мікронізованого прогестерону показник вмісту ПГ в плазмі крові в середньому склав 621,00±15,23 нм/л (табл. 1), що на 26,8% вище в порівнянні з аналогічним показником вагітних, які отримували загальноприйняте лікування (454,71±8,05 нм/л;  $p < 0,05$ ) і відповідав показнику вагітних контрольної групи (679,43±6,0 нм/л).

Підвищення концентрації ПГ у вагітних досліджуваних груп відбувалося на тлі підвищеної концентрації E<sub>2</sub>. Протягом лікування у вагітних, які отримували терапію, спрямовану на пролонгацію вагітності, відзначалось зменшення концентрації К до нормального значення. У жінок, які отримували запропонований лікувально-профілактичний комплекс, концентрація К відповідала фізіологічній нормі для цього терміну гестації (210,88±5,48 нг/мл), та була наближеною до показників контрольної групи (158,84±6,85 нг/мл). На відміну від вагітних з ФІЦН, які отримували загальноприйняте лікування (289,22±9,04 нг/мл;  $p < 0,05$ ), що свідчить про ефективність запропонованої терапії.

Аналогічні тенденції зберігалися щодо концентрації ПРЛ у вагітних з ФІЦН у динаміці лікування. Проте, у вагітних, які отримували загальноприйняте лікування,

відзначалось доволі повільне зменшення концентрації цього гормону. Так, на початковому етапі лікування в плазмі крові вагітних рівень ПРЛ навіть збільшувався на 6,6%, достовірно перевищуючи в 2,6 рази показники вагітних контрольної групи. Тенденція до нормалізації вмісту ПРЛ у динаміці спостереження у вагітних із загальноприйнятим лікуванням стала помітною лише в третьому триместрі: при обстеженні цих вагітних у 33-34 тижні концентрація ПРЛ порівняно з показниками до лікування знижувалась лише на 5,5%, перевищуючи в 1,3 рази аналогічний показник групи контролю (230,81±3,20 нг/мл;  $p < 0,05$ ) і в 1,1 рази гестаційну норму. Для вагітних з ФІЦН, які отримували вдосконалену лікувально-профілактичну терапію, притаманна швидка нормалізація показників ПРЛ.

Сприятливий вплив розробленої терапії підтверджують особливості перебігу вагітності у жінок II основної групи. У цих вагітних відзначали зниження питомої ваги маніфестних клінічних симптомів загрозливих передчасних пологів (55,3% проти 88,9% у I групі;  $p < 0,05$ ), плацентарної дисфункції (15,8% проти 30,2% у I групі;  $p < 0,05$ ), вагініту (29,0% проти 88,9% у I групі;  $p < 0,05$ ), бактеріального вагінозу (10,5% проти 27,0% у I групі;  $p < 0,05$ ), що сприяло пролонгуванню вагітності до термінових пологів у терміні 38-39 тижнів вагітності в 97,4% породіль (у I групі - 82,5%) і забезпечило умови для завершення процесів генетичного й соматичного внутрішньоутробного дозрівання їхніх новонароджених. Тоді як у I групі породіль 40,4% термінових пологів прийшлися на термін 37 тижнів і 2-3 дні.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проведене проспективне дослідження виявило, що для вагітних з функціональною істміко-цервікальною недостатністю притаманна плацентарна дисфункція, яка проявляється, перш за все, нестабільністю у біосинтезі гормонів плаценти, зсувом естроген-прогестеронової рівноваги в бік відносної гіперестрогенії та підвищенням концентрацій стрес-асоційованих гормонів - кортизолу та пролактину, що викликає порушення

нормального тону мати, сприяє розвитку її передчасної скоротливої діяльності та неспроможності обтураційних властивостей внутрішнього вічка шийки мати у вигляді збільшення його діастазу та клиновидної трансформації цервікального каналу.

Призначення вагітним з функціональною істміко-цервікальною недостатністю удосконаленої терапії із

застосуванням мікронізованого прогестерону, магнію оротату дигідрату, аргініну глутамату, є доцільним і ефективним порівняно із загальноприйнятою терапією, що підтверджено прогресуючим зростанням біосинтезу прогестерону, відновленням естроген-прогестеронового співвідношення на тлі нормалізації вмісту стрес-асоційованих гормонів гіпофізу й надниркових залоз.

### Список посилань

1. Бабак, О. Я. & Фролов, В. М. (2005). *Глутаргин - фармакологическое действие и клиническое применение*. Харьков-Луганск: изд-во Элтон.
2. Бенюк, В. О., Диндар, О. А. & Бала, О. О. (2011). Фактори перинатального ризику при невиношуванні вагітності. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 1 (2), 75-77.
3. Гопчук, О. М. (2016). Диференційований підхід до застосування прогестерону в акушерсько-гінекологічній практиці. *Здоров'я жінки*, 2, 36-41.
4. Жабченко, І. А. (2015). Акушерская тактика при истмико-цервикальной недостаточности: решение основных и сопутствующих проблем. *Охрана материнства и детства*, 2, 58-65.
5. Жук, С. И. & Щуревская, О. Д. (2016). Особенности течения беременности и родов у женщин - вынужденных переселенков. *Здоров'я жінки*, 2, 16-18.
6. Зарічанська, Х. В. (2013). Вміст глікопротеїнів та вуглеводних компонентів слизу цервікального каналу у жінок із істміко-цервікальною недостатністю. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1, 155-157.
7. Іванюта, С. О. (2012). Передчасні пологи (клінічна лекція). *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 2 (1), 71-75.
8. Камінський, В. В. & Сегедій, Л. І. (2011). Цитокинові провісники передчасних пологів під час вагітності після запліднення *in vitro* та перенесу ембріонів у порожнину мати. *Практична медицина*, 4 (XVII), 135-145.
9. Наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624 "Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року". Клінічний протокол "Невиношування вагітності".
10. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 "Методичні рекомендації щодо надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги".
11. Серова, О. Ф., Фарин, Д. & Топильская, Н. И. (2014). Новые подходы к профилактике и ведению преждевременных родов. *Репродуктивная эндокринология*, 1, 70-76.
12. Alexander, Greg R. (2007). *Prematurity at birth: determinants, consequences and geographic variation*. Washington: National Academies Press. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11386/>.
13. Dodd, J. M. & Crowther, C. A. (2009). The role of progesterone in prevention of preterm birth. *Int. J. Women's Health*, 1, 73-84. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2971700/>.
14. Norman, J. E., Marlow, N., Messow, C. M., Shennan, A., Bennett, P. R., Thornton, S. ... Norrie, J. (2016). Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomized, double-blind trial. *Lancet*, 387 (10033), 2106-2116. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00350-0.
15. Van Niekerk, E. C., Siebert, I. & Kruger, T.F. (2013). An evidence-based approach to recurrent pregnancy loss. *African Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 19 (3), 61-65. <http://www.sajog.org.za/index.php/SAJOG/article/view/670/405>.

### References

1. Babak, O. Ya. & Frolov, V. M. (2005). *Glutargin - farmakologicheskoe dejstvie i klinicheskoe primenenie*. [Glutargin-pharmacological action and clinical application]. Har'kov; Lugansk: izd-vo Ehlton. - Kharko- Lugansk: Elton publishing.
2. Beniuk, V. O., Dyndar, O. A. & Bala, O. O. (2011). Faktory perynatalnoho ryzyku pry nevyynoshuvanni vahitnosti. [Factors of perinatal risk in miscarriage]. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna - Neonatology, surgery and perinatal medicine*, 1 (2), 75-77.
3. Hophchuk, O. M. (2016). Dyferentsiiiovanyi pidkhid do zastosuvannya prohesteronu v akushersko-hinekologichnii praktysi. [Differentiated approach to the use of progesterone in obstetric and gynecological practice]. *Zdorov'e zhenshchiny - Women's health*, 2, 36-41.
4. Zhabchenko, I. A. (2015). Akusherskaya taktika pri istmiko-cervikalnoj nedostatocznosti: reshenie osnovnyh i soputstvuyushih problem. [Obstetrical tactics in case of Isthmiko-cervical insufficiency: the solution of the main and accompanying problems]. *Ohrana materinstva i detstva - Protection of motherhood and childhood*, 2, 58-65.
5. Zhuk, S. I. & Shchurivskaya, O. D. (2016). Osobennosti techeniya beremennosti i rodov u zhenshin u zhenshchin - vynuzhdennyh pereselenok. [Features of the course of pregnancy and childbirth in displaced women]. *Zdorov'e zhenshchiny - Women's health*, 2, 16-18.
6. Zarichanska, Kh. V. (2013). Vmist hlikoproteiniv ta vuhlevodnykh komponentiv slyzu tservikalnoho kanalu u zhinok iz istmiko-tservikalnoiu nedostatnistiu. [The content of glycoproteins and carbohydrate components of cervical mucus in women with isthmico-cervical insufficiency]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii - Actually issues of Pediatrics, obstetrics and gynecology*, 1, 155-157.
7. Ivaniuta, S. O. (2012). Peredchasni polohy (klinichna lektsiia). [Premature birth (clinical lecture)]. *Neonatolohiia, khirurhiia ta perynatalna medytsyna - Neonatology, surgery and perinatal medicine*, 2 (1), 71-75.
8. Kaminskyi, V. V. & Sehedii, L. I. (2011). Tsytokinovi provisnyky peredchasnykh polohiv pidchas vahitnosti pislia zaplidsnennia *in vitro* ta perenesu embrioniv u porozhnynu matky. [Cytokine precursors of preterm birth during pregnancy after *in vitro* fertilization and embryo transfer into the uterine cavity]. *Praktychna medytsyna - Practical medicine*, 4 (XVII), 135-145.
9. Nakaz MOZ Ukrainy vid 03.11.2008 r. № 624 "Pro vnesennia zmin do nakazu MOZ Ukrainy vid 15 hrudnia 2003 roku". Klinichni protokoli "Nevynoshuvannia vahitnosti". [Order of the Ministry of health of Ukraine dated 03.11.2008 № 624 "on amendments to the order of the Ministry of health of Ukraine dated 15 December 2003". Clinical Protocol "Miscarriage"].
10. Nakaz MOZ Ukrainy vid 15.07.2011 r. № 417 "Metodychni rekomendatsii shchodo nadannia ambulatornoi akushersko-hinekologichnoi dopomohy". [Order of the Ministry of health

- of Ukraine dated 15.07.2011 № 417 "Guidelines for the provision of outpatient obstetric and gynecological care"].
11. Serova, O. F., Farin, D. & Topil'skaya, N. I. (2014). *Novye podhody k profilaktike i vedeniyu prezhdevremennyh rodov*. [New approaches to the prevention and management of preterm birth]. *Reproduktivnaya endokrinologiya - Reproduction Endocrinology*, 1, 70-76.
  12. Alexander, Greg R. (2007). *Prematurity at birth: determinants, consequences and geographic variation*. Washington: National Academies Press. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11386/>.
  13. Dodd, J. M. & Crowther, C. A. (2009). The role of progesterone in prevention of preterm birth. *Int. J. Women's Health*, 1, 73-84. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2971700/>.
  14. Norman, J. E., Marlow, N., Messow, C. M., Shennan, A., Bennett, P. R., Thornton, S. ... Norrie, J. (2016). Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomized, double-blind trial. *Lancet*, 387 (10033), 2106-2116. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00350-0.
  15. Van Niekerk, E. C., Siebert, I. & Kruger, T.F. (2013). An evidence-based approach to recurrent pregnancy loss. *African Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 19 (3), 61-65. <http://www.sajog.org.za/index.php/SAJOG/article/view/670/405>.

**Олешко В. Ф.**

### СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

**Аннотация.** Функциональная истмико-цервикальная недостаточность занимает ведущее место в этиологии невынашивания и недонашивания беременности. Цель исследования состояла в оценке показателей гормонального фона в динамике беременности у женщин с функциональной истмико-цервикальной недостаточностью и коррекции выявленных нарушений для профилактики акушерских осложнений. Обследована 101 беременная с диагнозом "функциональная истмико-цервикальная недостаточность в сроке гестации 22-32 недели (основная группа) и 34 беременные с физиологическим состоянием шейки матки (контрольная группа). Исследовали в сыворотке крови концентрацию эстрадиола, прогестерона, кортизола и пролактина. 63 беременные получали стандартную терапию (I основная группа) и 38 (II основная группа) - усовершенствованный лечебно-профилактический комплекс: микронизированный прогестерон в суточной дозе 200-400 мг до 34-35 недель, магния оротат дигидрат и аргинина глутамат в терапевтической дозировке. Коррекцию истмико-цервикальной недостаточности осуществляли по показаниям инсталляцией силиконового цервикального перфорированного пессария. Полученные результаты свидетельствуют о наличии признаков неустойчивости гормонопродуцирующей функции плаценты (достоверное снижение концентрации прогестерона на фоне высокой концентрации эстрадиола) и повышение биосинтеза стресс-ассоциированных гормонов. Эффективность усовершенствованного курса лечебно-профилактических мероприятий подтверждает увеличение концентрации прогестерона в плазме крови, нормализация показателей концентрации кортизола и пролактина в соответствии с гестационной нормой. Это обеспечило снижение удельного веса угрожающих преждевременных родов, плацентарной дисфункции, вагинита, бактериального вагиноза и пролонгирование беременности до срока 38-39 недель у 97,4% беременных (в I группе - 82,5%). Назначение беременным с функциональной истмико-цервикальной недостаточностью усовершенствованной терапии с использованием микронизированного прогестерона, магния оротата дигидрата, аргинина глутамата является целесообразным и эффективным в сравнении с общепринятой терапией.

**Ключевые слова:** беременность, функциональная истмико-цервикальная недостаточность, гормональный гомеостаз, лечение.

**Oleshko V. F.**

### MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF OPTIMIZATION OF THERAPY IN PREGNANT WOMEN WITH FUNCTIONAL CERVICAL INSUFFICIENCY

**Annotation.** A functional cervical insufficiency plays an important role in the etiology of miscarriage and premature birth. The aim of research was to estimate the hormonal balance indexes during the course of pregnancy in pregnant women with functional cervical insufficiency and to correct the revealed violations in order to prevent obstetric complications. 101 pregnant women with confirmed diagnosis of a functional cervical insufficiency in term of gestation 22-32 weeks of pregnancy (the main group) and 34 pregnant women and women in labor with physiological condition of the cervix (the control group) were examined. The content of estradiol, progesterone, cortisol and prolactin was examined in the blood serum. On the second stage of examination 63 pregnant women obtained general basic therapy (I main group) and 38 pregnant women (II main group) received a developed treatment complex which included progesterone support by the micronized progesterone 200-400 mg twice a day up to 34-35 weeks of pregnancy, magnesium support by the magnesium orotate dehydrate in the therapeutic dosage and arginine glutamate in the therapeutic dosage. The correction of cervical insufficiency was performed with the help of a cervical pessary (according to indications). The examination of hormonal balance revealed an accurate decrease of progesterone concentration on the background of high concentration of estradiol and increased levels of stress-associated hormones. Propitious influence of the developed therapy is proved by increase of progesterone concentration in the blood serum, normalization in stress-associated hormones balance according to gestational age. All this provided the decrease of specific weight of threatened preterm labors, placental dysfunction, vaginitis, bacterial vaginosis and delay the labors up to 38-39 weeks of gestation in 97,4% of pregnant women (82,5% in the I main group). Prescription of micronized progesterone, magnesium orotate dehydrate, arginine glutamate to pregnant women with a cervical insufficiency is reasonable and effective one comparing with general and traditional therapy.

**Keywords:** pregnancy, functional cervical insufficiency, hormonal balance, treatment.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-34

УДК: 617.5-089.844

## ЛІКУВАННЯ МНОЖИННИХ ПОЄДНАНИХ УШКОДЖЕНЬ НЕРВІВ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ ЗНАЧНИМИ ДЕФЕКТАМИ, В ПРОКСИМАЛЬНИХ ВІДДІЛАХ ВЕРХНЬОЇ КІНЦІВКИ

Третяк І.Б., Коваленко І.В., Гацький О.О., Третякова А.І.

ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України" (вул. П. Майбороди, 32, м. Київ, Україна, 04050)

Відповідальний за листування:  
e-mail: k-sme@nmapo.edu.ua

Статтю отримано 9 січня 2018 р.; прийнято до друку 23 лютого 2018 р.

**Резюме.** Мета - оцінити результати реконструктивних втручань при тотальних варіантах ушкоджень плечового сплетення в субклавікулярній ділянці. Проведено ретроспективний аналіз результатів реконструктивних втручань у 3 чоловіків та однієї жінки в середньому віці 36,4 роки із тотальним варіантом ушкодження плечового сплетення в субклавікулярній ділянці. В усіх хворих травма нервових структур (м'язово-шкірного, серединного, ліктьового та променевого нервів) була поєднана із ушкодженням магістральних артеріальних та венозних судин, у одного хворого ушкодження м'язово-шкірного нерва не входило в структуру травми. Реконструктивні нейрохірургічні втручання проводились після реконструкції судин в середній термін 4,8 місяців (від 3 до 6 місяців). Основним методом реконструкції була аутонейропластика при критичних (в середньому 10,5 см) дефектах нервових структур нервами-донорами із малим поперечним січенням (літковий нерв) та із великим поперечним січенням (ліктьовий нерв). Відновлення неврологічних функцій оцінювали за MRC Scale та Seddon. Кожен хворий проводив власну оцінку відновлених функцій за Brief Michigan Hand Questionnaire. Встановлено, що у одного хворого відновлення усіх груп м'язів верхньої кінцівки було неефективним (MRSC 2 бали та нижче). У двох хворих відновлення функції двоголового м'язу плеча наступило в строки 14 та 13 місяців із силою 5 балів за MRSC. Середній бал відновленої сили м'язів передньої поверхні передпліччя за MRSC у 3 хворих складав: 3,3 бали для м'язу довгого згинача першого пальця, 3,6 балів для м'язів згиначів пальців та 4 бали для м'язу променевого згинача кисті відповідно. Середній бал відновленої сили м'язів задньої поверхні передпліччя за MRSC у 3 хворих складав: 2,6 балів для м'язу довгого розгинача першого пальця, 3,3 балів для м'язів розгиначів пальців та 4 бали для м'язів променевих розгиначів кисті відповідно. Відновлення чутливості в автономній зоні іннервації серединного нерва склала 2,3 бали за Seddon. Лише у одного хворого спостерігали ефективне відновлення м'язів підвищення першого пальця. Відсутність відновлення функції ліктьового нерва було прогнозованим у всіх 4 хворих, відповідно, ефективного відновлення ключового та діагонального долонного захватів не спостерігалось. У трьох хворих ми спостерігали ефективне відновлення поперечного долонного захвату. Власна усереднена оцінка відновлених функцій верхньої кінцівки у решти трьох хворих склала 55,55 балів, що вкладалась в характеристику відновлення як незадовільну. Отже, відновлення функцій "внутрішніх" м'язів кисті є більш важливими для забезпечення критичних базових функцій верхньої кінцівки, відповідно, ліктьовий нерв не може бути використаний у якості нерва-донора; при використанні променевого нерва в якості нерва-донора, прогнозовано втрачені функції можуть бути заміщені за рахунок проведення корегуючих ортопедичних втручань.

**Ключові слова:** м'язово-шкірний нерв, серединний нерв, ліктьовий нерв, променевий нерв, аутонейропластика, критичні дефекти.

### Вступ

Тотальні варіанти ушкодження плечового сплетення до сьогодення залишаються найбільш складною проблемою у структурі хірургії периферичної нервової системи [10]. Відсутність проксимальних кукс, насичених аксонами, що здатні регенерувати, внаслідок специфіки травми передніх спінальних нервів (тракційний механізм ушкодження із авульсією корінців) унеможлиблює використання найбільш розповсюдженої реконструктивної методики хірургії периферичних нервів - аутонейропластики. Велика кількість реіннерваційних методик із використанням інтра- та екстраплексусних донорів як ушкодженої, так і інтактною сторін певною мірою дозволило вирішити питання відновлення втрачених моторних та чутливих функцій [6].

Клінічна симптоматика ушкодження структур плечового сплетення в субклавікулярній області за тотальним типом хоча й відповідає такій при супраклавіку-

лярних ушкодженнях, суттєво відрізняється як характером ушкодження нервових структур, так і підходами до відновлення їх функцій. Найчастіше травматичні ушкодження структур плечового сплетення в субклавікулярній ділянці поєднуються із ушкодженням магістральних артеріальних та венозних судин [4]. Якщо життєво важливе питання відновлення функції судин вважається в певній мірі вирішеним, визначені строки, методи, обсяг реконструкції тощо [7], то питання щодо термінів та обсягу реконструкції нервових структур залишається й надалі без чіткої узагальнюючої відповіді [2]. У переважній більшості випадків ушкодження як структур вторинних стовбурів плечового сплетення, так і його дериватів (довгих нервів верхньої кінцівки) супроводжуються наявністю їх поширених (що найчастіше перевищують критичні) дефектів [10]. Відповідно, реіннерваційні методики при вказаних вище типах ушкоджень

відходять на другий план, а використання класичної методики аутонейропластики з певними технічними обмеженнями стає методом вибору.

Цілком зрозумілим є той факт, що для забезпечення належної функції верхньої кінцівки, вирішальним є функціонування щонайменше трьох із чотирьох довгих нервів, дериватів вторинних стовбурів плечового сплетення - м'язово-шкірного, серединного, ліктьового та променевого нервів (в різних комбінаціях), котрі забезпечують базові функції м'язового апарату плеча, обох поверхонь передпліччя та кисті. Основною, вирішальною проблемою реконструкції довгих нервів верхньої кінцівки, що супроводжуються наявністю їх поширених дефектів, є суттєвий брак нервів-донорів, ауто-трансплантатів, що мають відповідати певним вимогам: належна довжина, найменший функціональний дефіцит після забору тощо [3].

У переважній більшості випадків навіть використання усіх можливих нервів-донорів не дає змоги "замістити усі дефекти усіх довгих нервів", відповідно, необхідним є вирішення питання першочерговості реконструкції, обсягу реконструкції тощо, із прогнозуванням можливості відновлення функції ще на доопераційному етапі, планування наступних коригуючих ортопедичних втручань, виходячи із можливого прогнозованого обсягу відновлення функцій.

*Мета дослідження* - оцінити результати реконструктивних втручань при тотальних варіантах ушкоджень плечового сплетення в субклавкулярній ділянці.

### Матеріали та методи

Проведено ретроспективний аналіз результатів реконструктивних втручань у 4 хворих із тотальним варіантом ушкодження плечового сплетення в субклавкулярній ділянці, що проходили лікування в ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України" протягом 2013-2016 рр.

У дослідженні прийняли участь 3 чоловіків та одна жінка в віці від 24 до 51 року (середній вік 36,4 роки). В усіх хворих травма нервових структур в субклавкулярній області була поєднана із ушкодженням магістральних артеріальних та венозних судин - підключичної (2 випадки) та підпахової (2 випадки) артерії, що вимагали проведення відновних судинних хірургічних втручань в ранні терміни після травми (аутовенозна пластика в усіх випадках). Усім хворим, котрі були включені в дослідження, реконструктивні нейрохірургічні втручання проводились за умов повної клінічної та інструментальної компенсації кровообігу в верхній кінцівці після реконструкції судин в середній термін 4,8 місяців (від 3 до 6 місяців).

Клінічна неврологічна симптоматика на момент включення в дослідження у 3 хворих супроводжувалась: відсутністю функції двоголового, триголового м'язів плеча, м'язового апарату передньої та задньої поверхонь передпліччя, м'язового апарату кисті, відсутністю усіх видів чутливості в зоні іннервації серединно-

го, ліктьового та поверхневої гілки променевого нервів; ще у одного хворого ушкодження м'язово-шкірного нерва не входило в структуру травми. На момент включення в дослідження в усіх хворих не було зареєстровано клінічних та інструментальних (ЕНМГ) ознак початкових чи триваючих регенераційних процесів - ушкодження відповідало 5 класу ушкодження за Sunderland [11].

Виходячи із даних щодо характеру ушкодження структур вторинних стовбурів плечового сплетення/довгих нервів верхньої кінцівки, отриманих під час проведення операції, основним методом реконструкції була аутонейропластика. Враховуючи поширеність дефектів нервових структур (в середньому 10,5 см), кількість нервових стовбурів, реконструкцію дефекту яких необхідно було провести, аутонейропластика проводилась як нервами-донорами із малим поперечним січенням (літковий нерв обох нижніх кінцівок), так і нервами-донорами із великим поперечним січенням (ліктьовий нерв). Відповідно, відсутність регенерації ліктьового нерва в післяопераційному періоді була прогнозованою. Двом хворим було проведено аутонейропластику м'язово-шкірного, серединного та променевого нервів (із переміщенням дистальної кукси на медіальну поверхню в с/3-н/3 плеча) ауто-трансплантатами із литкового нерва в кількості 2, 4 та ліктьового нерва довжиною в середньому 10,5 см відповідно (рис. 1, Б, В), одному - серединного та променевого нервів ауто-трансплантатами із литкового нерва в кількості 4 та ліктьового нерва довжиною в середньому 12 см відповідно (рис. 1, А). Одному хворому за виражених змін медіального та латерального вторинних стовбурів, наявності проксимальної кукси С6 переднього спінального нерва, здатної до регенерації (мікроскопічна оцінка характеру фасцикул на поперечному зрізі нерва, ступеню мієлінізації фасцикул проксимальної кукси за методом Meyer [5], котрий дистально мав забезпечити функцію м'язово-шкірного та латеральної ніжки серединного нерва (рис. 1Г).

Аутонейропластика виконувалась під оптичним мікроскопічним збільшенням х8 атравматичним синтетичним нерозсмоктуючим шовним матеріалом 9/0 за UPS, адаптація кукс нервів проводилась фасцикулярними швами кількістю ауто-трансплантатів, необхідною для покриття усього поперечного січення проксимальної та дистальної кукс нервів-реципієнтів (рис. 2 А, Б, В, Г).

Усі хворі отримували стандартну протизапальну, протибільову терапію у відповідності із вимогами перебігу післяопераційного періоду.

Результати проведених реконструктивних втручань проводили за допомогою детального клініко-неврологічного та електрофізіологічного обстеження за стандартною методикою у Відділі функціональної діагностики ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України". Перше оцінювання результатів реконструктивних втручань проводилась в індивідуальному порядку для кожного пацієнта включеного в дослідження (без відсутності чітких часових інтервалів

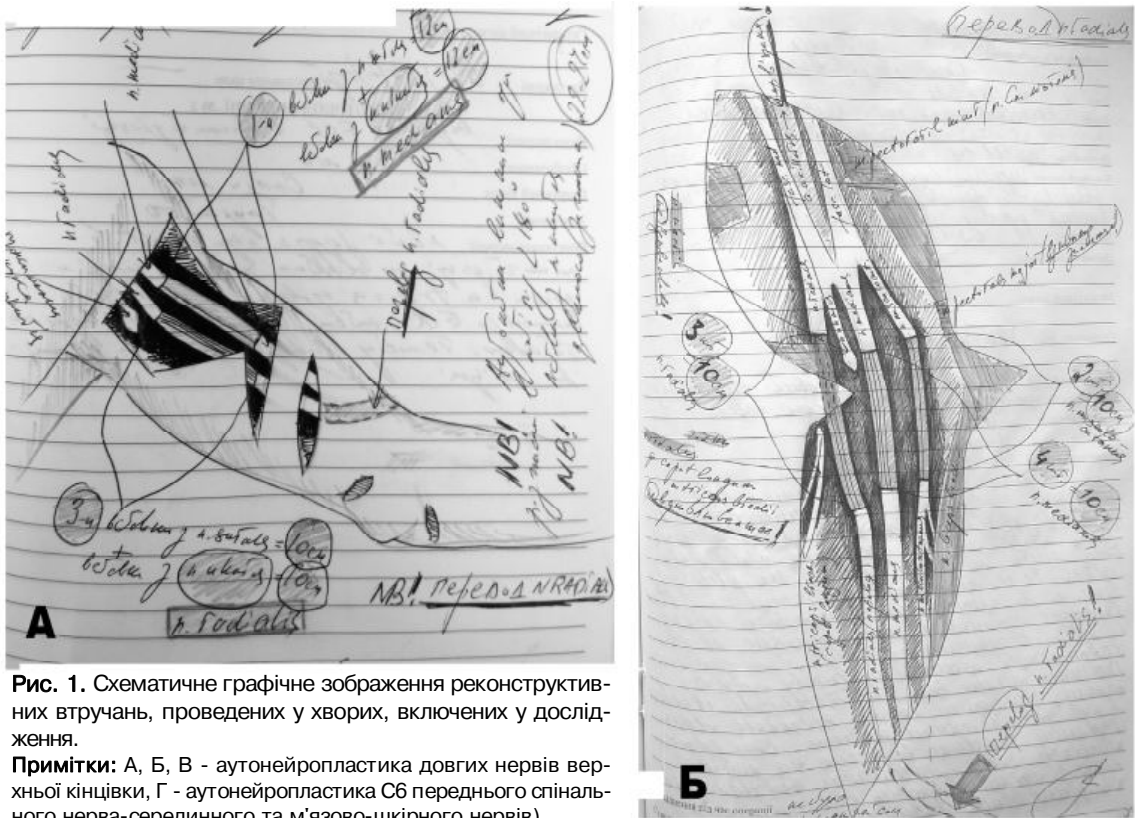
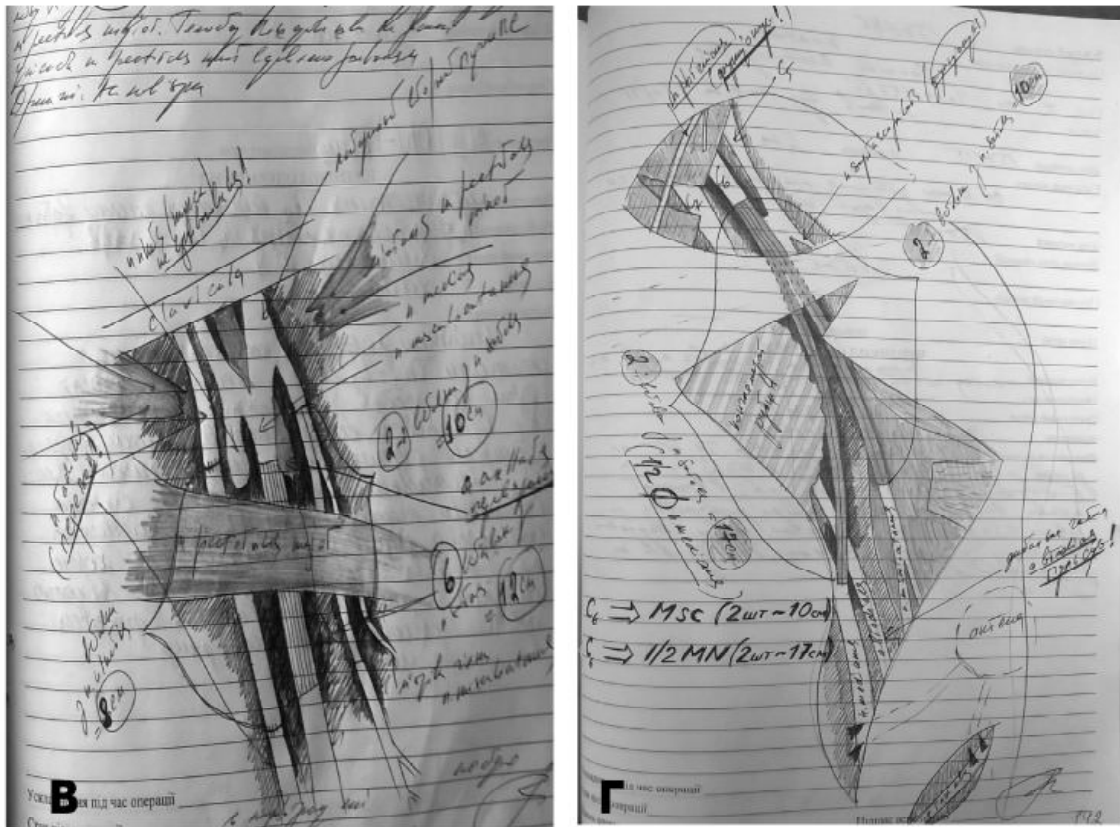
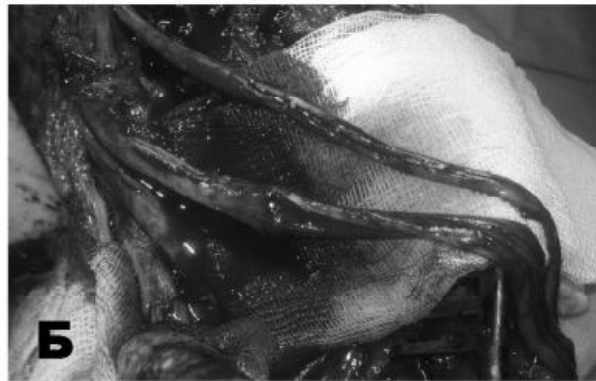
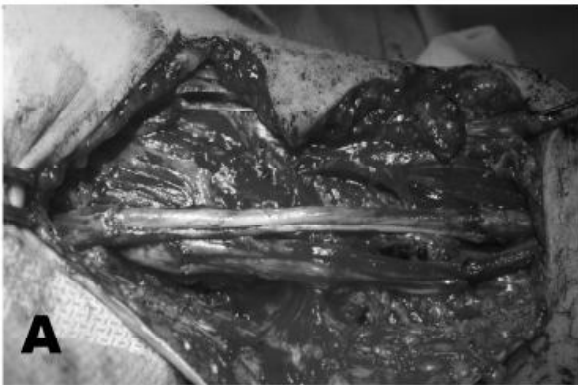


Рис. 1. Схематичне графічне зображення реконструктивних втручань, проведених у хворих, включених у дослідження.

Примітки: А, Б, В - аутонейропластика довгих нервів верхньої кінцівки, Г - аутонейропластика С6 переднього спинного нерва-серединного та м'язово-шкірного нервів).



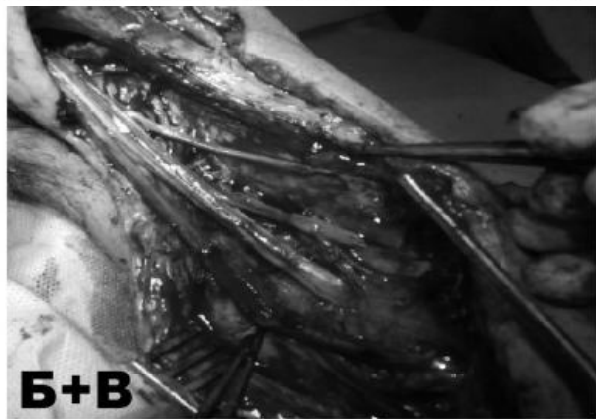




обстеження) в строки, що щонайменше на 2 місяці випереджали передбачувані строки регенерації. З наступними (другим) обов'язковим оцінюванням результатів в передбачувані строки регенерації. Наступне оцінювання виконувалось при послідовних зверненнях хворого та до моменту відсутності суттєвого прогресу в відновленні втрачених неврологічних функцій (саме вони були використані при аналізі результатів дослідження). З метою надання ступеню відновлення неврологічних функцій кількісних характеристик використовували наступні шкали: 1) MRC Scale - для оцінки ступеню відновлення рухової сфери [1]; 2) Класифікація порушення (відновлення) чутливості за Seddon [12].

Слід зазначити, що оцінювання відновленої моторної функції проводилось для м'язів плеча, передпліччя та кисті, що забезпечують однотипну функцію.

Функціональний аспект регенерації оцінювали на основі відновлення 4 найбільш розповсюджених захватів кисті під час щоденної активності: 1) кінцевий захват (20% часу активності) - об'єкт утримується між нігтьовими фалангами першого та другого (третього) пальців кисті, 2) ключовий захват (20% часу активності) - об'єкт утримується між нігтьовою фалангою першого пальця та радіарним краєм другого пальця, 3) діагональний долонний захват (15% часу активності) - об'єкт утримується між протиставленим першим пальцем чотирьом іншим, об'єкт розташований в площині паралельній вісі кінцівки, 4) поперечний долонний захват (14% часу активності) - об'єкт утримується між протиставленим першим пальцем чотирьом іншим, об'єкт розташований в площині пара-



**Рис. 2.** Інтраопераційні фотографії реконструктивних втручань проведених у хворих включених в дослідження

**Примітки:** А - аутонейропластика променевого та серединного нервів (схема на рис. 1А), Б, В - аутонейропластика м'язово-шкірного, серединного та променевого нервів, проксимальна зона анастомозу з аутоотрансплантатами (схема на рис. 1Б, В), Б+В - дистальна зона анастомозу з аутоотрансплантатами (схема на рис. 1Б, В), Г - проксимальна зона анастомозу С6 переднього спінального нерва з аутоотрансплантатами (схема на рис. 1Г).

лельній вісі кінцівки [9].

Додатково, кожен хворий проводив власну оцінку відновлених функцій верхньої кінцівки за Brief Michigan Hand Questionnaire [13].

Невелика кількість хворих включених у дослідження не дозволила провести будь-якого значущого статистичного аналізу.

Дослідження виконано із дотриманням усіх вимог Етичного комітету ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України", Національного комітету з медичної етики України, Гельсінської Декларації 1964р. (усіх наступних доповнень та змін); добровільна інформована згода була отримана від усіх учасників, включених у дане дослідження.

### Результати. Обговорення

У двох хворих із ушкодженням м'язово-шкірного нерва в структурі травми вторинних стовбурів плечового сплетення в субклавікулярній ділянці відновлення функції двоголового м'язу плеча, плечового м'язу наступило в строки 14 та 13 місяців після виконання реконструкції методом атонейропластики, сила реіннервованих м'язів дорівнювала 5 балам за MRSC. У одного хворого реіннервація була неефективною - MRSC 2 бали - без тенденції до збільшення із часом.

У одного хворого із відсутністю регенерації усіх довгих нервів верхньої кінцівки власне оцінювання функцій верхньої кінцівки дорівнювала 12,5, що відповідала повній відсутності функції. Власна усереднена оцінка відновлених функцій верхньої кінцівки у решти трьох хворих склала 55,55 балів, що вкладалась в характеристику відновлення як незадовільну.

Середній бал відновленої сили м'язів передньої поверхні передпліччя за MRSC у 3 хворих складав: 3,3 бали для м'язу довгого згинача першого пальця, 3,6 балів для м'язів згиначів пальців та 4 бали для м'язу променевого згинача кисті відповідно.

Середній бал відновленої сили м'язів задньої поверхні передпліччя за MRSC у 3 хворих складав: 2,6 балів для м'язу довгого розгинача першого пальця, 3,3 балів для м'язів розгиначів пальців та 4 бали для м'язів променевих розгиначів кисті відповідно.

Лише у одного хворого ми спостерігали ефективне відновлення м'язів підвищення першого пальця, в решти двох хворих ефективного відновлення вказаної вище групи м'язів не відбулось. Відповідно, лише у одного хворого ми спостерігали ефективне відновлення кінцевого захвату, ключовим в функціонуванні якого було відновлення функції м'язів підвищення першого пальця.

Відсутність відновлення "внутрішніх м'язів" кисті, що іннервуються ліктьовим нервом, було прогнозованим. Відповідно, у всіх чотирьох хворих не спостерігалось ефективного відновлення ключового та діагонального долонного захватів, базовими в функціонуванні яких була відсутність функції власне "внутрішніх м'язів" кисті, зокрема, м'язів, що приводять перший палець.

У всіх трьох хворих ми спостерігали ефективно відновлення лише поперечного долонного захвату.

Відновлення чутливості в автономній зоні іннервації серединного нерва склала 2,3 бали за Seddon. Відповідно, відновлена чутливість носила не лише захисний характер, а й в певній мірі дискримінаційний. Відновлення чутливості в автономній зоні іннервації ліктьового нерва не відбулось у всіх 4 хворих прогнозовано.

Відновлення сили м'язів передньої та задньої поверхні передпліччя, моторні кінцеві пластинки яких знаходились ближче (проксимальніше) до зони травми, незначно, проте перевищувала, силу більш дистально розташованих м'язів. Особливу увагу привертає факт неефективного відновлення м'язів, що розгинають та відводять перший палець.

Проаналізувавши результати лікування ми дійшли до ключового, та в певній мірі, непередбачуваного висновку. При ушкодженні вторинних стовбурів плечового сплетення/довгих нервів верхньої кінцівки, в структуру якого входить ушкодження серединного, променевого, ліктьового та м'язово-шкірного нервів, перевага при проведенні реконструктивних втручань надавалась м'язово-шкірному, серединному та променево-нервам. За відсутності достатньої кількості нервів-донорів із малим поперечним січенням у більшості випадків ліктьовий нерв використовувався в якості нерва-донора із великим поперечним січенням, відсутність регенерації якого була прогнозованою. Клінічні результати проведених реконструктивних втручань, аналіз даних результатів відновлення, аналіз біомеханічних особливостей складних відновлених функцій свідчить: прогнозоване нехтування функцією ліктьового нерва призводить до негативних функціональних результатів. У структурі відновлення ключових захватів, функцію променевого нерва (щонайменше забезпечення стабільності в променево-зап'ястковому суглобі) завжди можливо було відтворити шляхом виконання коригуючих ортопедичних втручань за умов повноцінного та адекватного відновлення м'язового апарату передньої поверхні передпліччя, моторні кінцеві пластинки яких знаходяться значно ближче (проксимальніше) до зони травми - серединного та ліктьового нервів.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проксимальні ушкодження двох та більше довгих нервів верхньої кінцівки супроводжуються значними критичними дефектами, що в усіх випадках вимагають проведення аутонейропластики в умовах значного браку нервів-донорів.

2. В умовах значного браку нервів-донорів із малим поперечним січенням, використання та відбір в якості аутотрансплантату нервів-донорів із великим поперечним січенням необхідно проводити за принципом прогнозованої втрати менш значущої функції.

3. Відновлення функцій "внутрішніх" м'язів кисті, що

забезпечуються ліктьовим нервом, є більш важливими для забезпечення критичних базових функцій верхньої кінцівки, відповідно, променевий нерв може бути використаний у якості нерва-донора із великим поперечним січенням.

4. Прогнозовано втрачені функції променевого нерва, можуть бути заміщені в більш пізні терміни за рахунок проведення коригуючих ортопедичних втручань із використанням м'язів переднього фаціального фут-

ляру передпліччя, іннервація яких забезпечена відновленими серединним та ліктьовим нервами.

Перспективним вважаємо формування нового напрямку відновної хірургії, в якому, в умовах значного браку аутоотрансплантатів при множинних проксимальних ушкодженнях периферичних нервів, можливим буде ефективне використання аллотрансплантатів - синтетичних трубчастих протезів із та без модифікації їх внутрішнього просвіту.

### Список посилань - References

1. Aids to the examination of the peripheral nervous system. (1977). *Postgraduate Medical Journal*, 53(621), 419-419. doi:10.1136/pgmj.53.621.419.
2. Assmus, H. (2017). Timing and Decision-Making in Peripheral Nerve Trauma. In Haastert-Talini, Kirsten, Assmus, Hans, Antoniadis, Gregor (Eds.) *Modern Concepts of Peripheral Nerve Repair* (pp. 27-39). Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-319-52319-4\_3.
3. Den Dunnen, W. (2001). Sensory nerve function and autotomulation after reconstruction of various gap lengths with nerve guides and autologous nerve grafts. *Biomaterials*, 22(10), 1171-1176. doi:10.1016/s0142-9612(00)00339-2.
4. Kamal, A. S., & Austin, R. T. (1980). Dislocation of the median nerve and brachial artery in supracondylar fractures of the humerus. *Injury*, 12(2), 161-164. doi:10.1016/0020-1383(80)90144-8.
5. Meyer, R., Claussen, G. C., & Oh, S. J. (1995). Modified trichrome staining technique of the nerve to determine proximal nerve viability. *Microsurgery*, 16(3), 129-132. doi:10.1002/micr.1920160302.
6. Midha, R., & de Villiers Alant, J. D. (2012). Nerve repair/nerve transfer strategies for adult brachial plexus palsies. *Practical Management of Pediatric and Adult Brachial Plexus Palsies*, 198-211. doi:10.1016/b978-1-4377-0575-1.00015-0.
7. Padayachy, V., Robbs, J. V., Mulaudzi, T. V., Pillay, B., Paruk, N., Moodley, P., & Ramnarain, A. (2010). A retrospective review of brachial artery injuries and repairs - Is it still a "training artery"? *Injury*, 41(9), 960-963. doi:10.1016/j.injury.2010.01.009/
8. Rasulic, L. (2017). Current Concept in Adult Peripheral Nerve and Brachial Plexus Surgery. *Journal of Brachial Plexus and Peripheral Nerve Injury*, 12(01), e7-e14. doi:10.1055/s-0037-1606841.
9. Sollerman, C., & Ejesk?r, A. (1995). Sollerman Hand Function Test: A Standardised Method and its Use in Tetraplegic Patients. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, 29(2), 167-176. doi:10.3109/02844319509034334.
10. Spinner, R. J., & Kline, D. G. (2008). Combined upper extremity nerve injuries. Kline and Hudson's Nerve Injuries, 199-207. doi:10.1016/b978-0-7216-9537-2.50018-9.
11. Sunderland, S. (1951). A Classification Of Peripheral Nerve Injuries Producing Loss Of Function. *Brain*, 74(4), 491-516. doi:10.1093/brain/74.4.491.
12. Surgical disorders of the peripheral nerves. By Sir Herbert Seddon, C.M.G., F.R.C.S., London. 9 3/4 x 7 1/2 in. Pp. 332 + xi. Illustrated. 1972. Edinburgh: Churchill Livingstone. (1972). *British Journal of Surgery*, 59(9), 749-749. doi:10.1002/bjs.1800590930.
13. Waljee, J. F., Kim, H. M., Burns, P. B., & Chung, K. C. (2011). Development of a Brief, 12-Item Version of the Michigan Hand Questionnaire. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 128(1), 208-220. doi:10.1097/prs.0b013e318218fc51.

**Третяк І.Б., Коваленко І.В., Гацький А.А., Третякова А.І.**

### ЛЕЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ СОЧЕТАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ НЕРВОВ, КОТОРЫЕ СОПРОВОЖДАЮТСЯ ИХ ОБШИРНЫМИ ДЕФЕКТАМИ, В ПРОКСИМАЛЬНЫХ ОТДЕЛАХ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ

**Резюме.** Цель - оценить результаты реконструктивных вмешательств при тотальных вариантах повреждения плечевого сплетения в подключичной области. Был проведен ретроспективный анализ результатов реконструктивных вмешательств у 3 мужчин и одной женщины в среднем возрасте 36,4 года с тотальным вариантом повреждения плечевого сплетения в подключичной области. У всех больных травма нервных структур (мышечно-кожного, срединного, локтевого и лучевого нервов) сопровождалась повреждением магистральных артериальных и венозных сосудов, у одного больного повреждение мышечно-кожного нерва не входило в структуру травмы. Реконструктивные нейрохирургические вмешательства проводились после реконструкции сосудов в средний срок 4,8 месяцев (от 3 до 6 месяцев). Основным методом реконструкции была аутонейропластика при наличии критического (в среднем 10,5 см) дефекта нервных структур нервами-донорами с малым (икроножный нерв) и крупным (локтевой нерв) поперечным сечением. Степень восстановления неврологических функций оценивали при помощи MRC Scale и Seddon. Каждый больной проводил собственную оценку восстановленных функций при помощи Brief Michigan Hand Questionnaire. Выявлено, что у одного больного восстановление всех мышечных групп верхней конечности было не эффективным (MRSC 2 балла и ниже). У двоих больных восстановление функции двуглавой мышцы плеча наступило в срок 14 и 13 месяцев с силой 5 баллов по MRSC. Средний балл восстановленной силы мышц передней поверхности предплечья у 3 больных по MRSC составил: 3,3 балла для длинного сгибателя первого пальца, 3,6 баллов для мышц-сгибателей пальцев и 4 балла для лучевого сгибателя кисти соответственно. Средний балл восстановленной силы мышц задней поверхности предплечья у 3 больных по MRSC составил: 2,6 баллов для длинного разгибателя первого пальца, 3,3 балла для мышц-разгибателей пальцев и 4 балла для лучевых разгибателей кисти. Восстановление чувствительности в автономной зоне иннервации срединного нерва составило 2,3 балла по Seddon. Лишь у одного больного мы наблюдали эффективное восстановление мышц возвышения первого пальца. Отсутствие функции локтевого нерва было прогнозируемым у всех 4 больных, соответственно, эффективного восстановления ключевого и диагонального ладонного захвата не наблюдалось. У трех больных мы наблюдали эффективное восстановление лишь поперечного ладонного захвата. Собственная усредненная оценка восстановленных функций у трех боль-

них составила 55,55 баллов, что соответствовало неудовлетворительному восстановлению функции. Таким образом, восстановление функции "внутренних" мышц кисти является более приоритетным в контексте обеспечения критичных базовых функций верхней конечности, соответственно, локтевой нерв не должен использоваться в качестве нерва-донора; при использовании лучевого нерва в качестве нерва-донора, прогнозируемо утраченные функции могут быть замещены с помощью корригирующих ортопедических вмешательств.

**Ключевые слова:** мышечно-кожный нерв, срединный нерв, локтевой нерв, лучевой нерв, аутонейропластика, критические дефекты.

*Tretyak I.B., Kovalenko I.V., Gatskiy A.A., Tretyakova A.I.*

#### **SURGICAL MANAGEMENT OF THE PROXIMAL INJURY TO THE NERVES OF THE UPPER EXTREMITY: STRATEGY AT OVERCOMING MULTIPLE CRITICAL GAPS**

**Annotation.** Aim of the study - to evaluate the outcomes of reconstruction procedures at complete injuries of brachial plexus in subclavicular region. The retrospective analysis of the reconstruction procedures in 3 men and one woman (mean age 36,4 years) with complete injury of brachial plexus in subclavicular region was conducted. Injury to musculocutaneous, median, ulnar and radial nerves was accompanied by axillary (2 cases) or brachial (2 cases) artery injury. One patient had no injury to musculocutaneous nerve within the injury's structure. All patients underwent surgical reconstruction of the neural structures 4,8 months (mean term) post initial vascular surgery. The autografting was the main reconstruction procedure of the long nerves of the upper extremity at their critical gap (mean gap 10,5cm) with donor-nerves of the small (sural nerve) and large (ulnar nerve) cross sectional diameter. Both motor and sensory components of recovery were evaluated with MRC Scale and Seddon Scale respectively. Each patient evaluated the recovered median nerve mediated functions with Brief Michigan Hand Questionnaire. It was revealed that one patients showed poor recovery of the entire complex of the muscles of the upper and lower arm (MRSC 2 points or lower). Two patients showed good recovery of the biceps brachii muscle (MRCS score 5 points) on 14th and 13th month respectively. Mean MRC Scale score among three patients for the muscles of the anterior compartment of the forearm was: 3,3 points for m. flexor pollicis longus, 3,6 points for mm. flexores digitorum and 4 points for m. flexor carpi radialis respectively. Mean MRC Scale score among three patients for the muscles of the posterior compartment of the forearm was: 2,6 points for m. extensor pollicis longus, 3,3 points for m. extensor digitorum sublimis and 4 points for radial wrist extensors respectively. The median nerve mediated sensation recovered to 2,3 points on Seddon scale. Only one patient showed effective recovery of the thumb opposition. Loss of ulnar nerve mediated functions was expectable among all 4 enrolled patients, thereafter we observed no recovery of key pinch and diagonal volar grip. Three patients showed recovery of transversal volar grip only. Mean Brief MHQ score was 55,55 points - unsatisfactory recovery. The reconstruction of the ulnar nerve, thereafter recovery of the "intrinsic", should be the priority in terms of reanimation of the basic grips and pinches of the upper extremity - one should avoid harvesting of the ulnar nerve at multiple nerve injury cases; the expectable loss of functions at the utilization of the radial nerve as a donor nerve, could be easily recompensed with the tendon transfer procedures in later terms.

**Key words:** musculocutaneous nerve, median nerve, ulnar nerve, radial nerve, grafting, critical gap.

---

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-35

УДК: 616.127 - 002 - 036.11 + 615.37

## ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОСУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ МІОКАРДИТОМ

Чернюк С.В.

ДУ "Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска" НАМН України (Народного ополчення, 5, м. Київ, Україна, 03680)

Відповідальний за листування:  
e-mail: vertebrata@bigmir.net

Статтю отримано 5 грудня 2017 р.; прийнято до друку 1 лютого 2018 р.

**Анотація.** На сьогоднішній день доцільність призначення імуносупресивної терапії глюкокортикоїдами у хворих з міокардитом є одним із дискусійних питань сучасної кардіології. Метою роботи було встановити предиктори ефективності глюкокортикоїдної терапії у хворих з гострим міокардитом. Обстежено 47 хворих з гострим міокардитом, які протягом 6-ти місяців отримували імуносупресивну терапію глюкокортикоїдами. Всім пацієнтам проводили дослідження імунного статусу, ехокардіографію та магнітно-резонансну томографію серця. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Excel XP та Statistica for Windows v. 6.0 з вивченням критерію Ст'юдента, параметричного кореляційного аналізу та розподілом досліджуваних показників за бінарною шкалою. Встановлено, що призначення імуносупресивної терапії хворим з високою активністю імунопатологічних реакцій гуморального типу в дебюті міокардиту через 6 місяців лікування призводить до зниження активності аутоімунного ураження міокарду, поліпшення систолічної функції лівого шлуночка та покращення функціонального класу серцевої недостатності. Встановлено предиктори покращення функціонального класу серцевої недостатності на фоні лікування глюкокортикоїдами: концентрації імуноглобуліна М  $>2,5$  г/л, CD19<sup>+</sup> лімфоцитів  $>0,23 \times 10^9$ /л, фактора некрозу пухлини- $\alpha$   $>200$  пг/мл, інтерлейкіну-1 $\beta$   $>150$  пг/мл, вміст циркулюючих імунних комплексів  $>75$  од. опт. пл., титр антитіл до міокарду  $>20,0$  умов. од. до початку імуносупресивної терапії, а також відсутність фібротичних змін міокарду лівого шлуночка при МРТ серця. Таким чином, встановлено ранні прогностичні маркери ефективності глюкокортикоїдної терапії у хворих з гострим міокардитом. Подальші дослідження мають бути направлені на пошук критеріїв ефективності імуносупресивної терапії та впровадження в клінічну практику чітких рекомендацій, що будуть містити показання і протипоказання до її проведення у хворих з міокардитом.

**Ключові слова:** гострий міокардит, глюкокортикоїди, гуморальний імунітет, серцева недостатність.

### Вступ

Патогенетично обґрунтоване лікування міокардиту - захворювання, що являє собою запальне ураження серцевого м'язу різноманітної етіології, на сьогодні є одним з найскладніших задач у кардіології. Дослідження, присвячені пошуку нових підходів до вирішення цієї актуальної проблеми, проводяться протягом останніх 30-ти років у багатьох кардіологічних центрах [2, 3, 5, 6]. Однак, дотепер немає єдиної думки щодо необхідності призначення імуносупресивної терапії пацієнтам з міокардитом навіть за наявності результатів ендоміокардіальної біопсії. З одного боку, використання імуносупресивної терапії глюкокортикоїдами (ГК) призводить до зменшення проявів запалення в серцевому м'язі і зниження активності імунопатологічних реакцій, з іншого боку довготривале лікування ГК супроводжується затримкою рідини в організмі і посиленням проявів серцевої недостатності (СН), активацією фібротичних змін міокарду з порушенням процесів релаксації серцевого м'язу і подальшим ремоделюванням серця [4, 8, 10, 11]. На сьогодні існує думка, що призначення імуносупресивної терапії хворим з міокардитом доцільне лише при наявності незаперечних доказів активного запального процесу з превалюванням аутоімунних механізмів [5, 11]. Оскільки донині не існує загальноприйнятих рекомендацій з діагностики і лікування міокардиту, питання призначення або не призначення ГК залишається

дискусійним, тому в роботі зроблена спроба виявлення діагностичних ознак, що можуть слугувати маркерами ефективного використання ГК у хворих з гострим міокардитом.

Метою роботи було встановити предиктори ефективності глюкокортикоїдної терапії у хворих з гострим міокардитом.

### Матеріали та методи

Проведено динамічне спостереження 47-ми хворих з гострим міокардитом (ГМ) зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), що склала  $\approx 40\%$  та наявністю II-го або вище функціонального класу (ФК) СН за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) на момент включення в дослідження [9]. В дослідження було включено 27 (57,4%) чоловіків і 20 (42,6%) жінок, середній вік  $(35,8 \pm 2,3)$  роки. Всі пацієнти протягом 6-ти місяців отримували імуносупресивну терапію ГК - призначали преднізолон в дозі 0,25 мг/кг на добу або метилпреднізолон у зівставній дозі. Через 6 місяців спостереження досліджувані пацієнти були розділені на дві групи: група 1 - 29 хворих, в яких було констатовано покращення клінічного перебігу СН за критеріями NYHA - наявність I-го ФК або її відсутність; до 2-ї групи увійшли 18 пацієнтів, у яких не відбулося поліпшення ФК СН - хворі цієї групи характеризувались наявністю

II-го або тяжчого ФК СН. При цьому, пацієнтів, в яких все ж відбувалося покращення ФК СН, але не вище II-го, відносили 2-ї групи. Обстеження в обох групах проводилися в 1-й місяць від дебюту ГМ до призначення імуносупресивної терапії та через 6 місяців лікування.

Досліджувані хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділі некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ ННЦ "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України. Діагноз гострого міокардиту (ГМ) встановлювали на основі положень Робочої групи із захворювань міокарда та перикарда Європейського Товариства Кардіологів (2013 рік) і відповідно стандартів з діагностики і лікування серцево-судинних захворювань Асоціації кардіологів України [1, 2]. Діагноз гострого міокардиту було підтверджено за допомогою магнітно-резонансної томографії серця (МРТ) з відстроченим контрастуванням. У сумнівних випадках для виключення ішемічної хвороби серця проводили коронароентрикулографію або комп'ютерну томографію коронарних судин. Окрім імуносупресивної терапії всі пацієнти отримували стандартну терапію СН, співставну за дозами в обох підгрупах, що включала інгібітори АПФ, бета-блокатори, сечогінні, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів [9].

Лабораторні дослідження включали визначення в периферичній крові: активності реакції бласттрансформації лімфоцитів, індукованих міокардом (РБТЛм); аналіз частоти виявлення і середнього титру антитіл до міокарду (АТм) за допомогою реакції зв'язування комплексу, визначення вмісту імуноглобулінів (Ig) класів М та G методом Mancini та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), лімфоцитів з антигенними детермінантами CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> та CD19<sup>+</sup>. Окрім цього проводили дослідження концентрації цитокінів в супернатантах мононуклеарних клітин за допомогою тест-системи "Цитокін": фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) та протизапального інтерлейкіну-10 (ІЛ-10).

Функціональний клас СН за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Серця (NYHA) оцінювали на основі тесту із 6-хвилинною ходьбою.

Вивчення функціонального стану серця проводили за допомогою трансторакальної ехокардіографії (ЕхоКГ) на ультразвуковому апараті Aplio Artida SSH - 880 CV, Toshiba Medical System Corporation (Японія). Величину ФВ ЛШ обчислювали біплановим методом дисків по Сімпсону [7].

МРТ серця проводили на апараті Toshiba Vantage Titan HSR 1,5 Тесла (Японія). Оцінювали зображення серця по короткій і довгій осі в 3-х режимах: Т1-зваженому через 1-2 хвилини після введення контрастної речовини, Т2-зваженому і режимі відстроченого контрастування через 10-15 хвилин після введення контрасту. В якості контрастної речовини використовували томовіст.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася з використанням програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, USA) і статистичної програми

Statistica for Windows v. 6.0 (Statsoft, USA). Вираховували середню величину (M), похибку середньої величини (m), критерій достовірності (t) і значення достовірності (p). Взаємозв'язок між перемінними визначали за допомогою параметричного кореляційного аналізу. Граничні значення показників і довірчі інтервали встановлювали на основі критерію Ст'юдента за допомогою розподілення досліджуваних показників за бінарною шкалою.

### Результати. Обговорення

При проведенні порівняльного аналізу було встановлено, що до призначення лікування ГК обидві групи були співставними за вихідними показниками величини ФВ ЛШ, яка склала в середньому (36,2 $\pm$ 2,3)% в 1-й групі та (34,8 $\pm$ 2,3) у 2-й групі (p>0,05). Крім того, обидві групи були співставними також і за вихідними результатами 6-хвилинного тесту: величина пройденої дистанції в середньому становила (332,1 $\pm$ 23,1) м в 1-й групі та (323,1 $\pm$ 21,8) м у 2-й групі (p>0,05).

За результатами МРТ серця раннє контрастування на Т1 зображеннях та посилення інтенсивності сигналу на Т2 зображеннях, що є проявами активного запального процесу та свідчать про набряк і гіперемію міокарду, в обох групах виявлялися приблизно з однаковою частотою - у 92,6% випадків у 1-й групі й у 90% випадків у 2-й групі в дебюті захворювання. При цьому слід відмітити, що відстрочене контрастування на Т1 зображеннях, яке свідчить про фібротичні зміни міокарду і може бути присутнім одночасно зі змінами запального характеру, у хворих 2-ї групи спостерігалось у 45% випадків, у той час як в 1-й групі ці зміни виявлялись втричі рідше - лише в 14,8% випадків.

При вивченні показників імунного статусу в обох групах було виявлено суттєві відмінності. Так, у пацієнтів 1-ї групи було виявлено значно більш виражену ак-

**Таблиця 1.** Показники імунного статусу у хворих на гострий міокардит до початку курсу лікування ГК.

Показники	Величина показника (M $\pm$ m) в групах	
	1-а група	2-а група
Титр АТм, умов. од.	20,2 $\pm$ 1,7	13,8 $\pm$ 1,3**
Вміст IgG, г/л	15,30 $\pm$ 1,22	13,88 $\pm$ 1,42
Вміст IgM, г/л	2,72 $\pm$ 0,30	1,84 $\pm$ 0,24**
Вміст ЦІК, од.опт.пл.	85,3 $\pm$ 5,9	58,1 $\pm$ 4,4**
Активність РБТЛм, %	7,21 $\pm$ 0,64	6,70 $\pm$ 0,50
Вміст CD8 <sup>+</sup> , x109/л	0,55 $\pm$ 0,06	0,49 $\pm$ 0,05
Вміст CD16 <sup>+</sup> , x109/л	0,39 $\pm$ 0,03	0,36 $\pm$ 0,03
Вміст CD19 <sup>+</sup> , x109/л	0,23 $\pm$ 0,02	0,17 $\pm$ 0,01*
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	234,2 $\pm$ 30,2	151,9 $\pm$ 22,4*
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	196,3 $\pm$ 20,3	135,6 $\pm$ 15,1*
ІЛ-10, пг/мл	151,2 $\pm$ 15,1	181,4 $\pm$ 23,9

**Примітки:** різниця показників достовірна порівняно із тими в 1-й групі: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01.

тивність імунopatологічних реакцій, що проявлялось у стимуляції насамперед гуморальних аутоімунних механізмів (див. табл. 1).

Про вищу активність гуморальної ланки імунітету у хворих 1-ї групи в порівнянні з 2-ю групою свідчив на 31,7% вищий титр АТм ( $p < 0,01$ ), на 32,4% і 31,9 більша концентрація відповідно ІgM та ЦІК ( $p < 0,01$ ), а також на 26,1% більший вміст CD19+ лімфоцитів ( $p < 0,05$ ), які при трансформації в плазматичну клітину відповідають за синтез антитіл. Крім того, в 1-й групі було виявлено більший вміст прозапальних цитокінів в супернатантах мононуклеарних клітин, а саме ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  на 35,0 та 31,1 % відповідно ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з таким у 2-й групі, а вміст протизапального ІЛ-10 достовірно не відрізнявся. При цьому, показники клітинної ланки імунітету, а саме вміст цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8 $^+$ ), Т-кілерів (CD16 $^+$ ) та активність РБТЛм достовірно не відрізнялись.

Аналіз результатів досліджень через 6 місяців лікування ГК виявив достовірні відмінності відносно пройденої дистанції при проведенні тесту із 6-хвилинною ходьбою: в 1-й групі величина пройденої дистанції складала ( $472,7 \pm 29,3$ ) м, а в 2-й групі цей показник склав ( $362,5 \pm 27,0$ ) м ( $p < 0,05$ ). Також в 1-й групі через 6 місяців лікування ГК величина ФВ ЛШ була вищою у порівнянні з такою в 2-й групі - показники становили ( $47,2 \pm 3,1$ ) та ( $39,5 \pm 3,0$ ) % відповідно ( $p < 0,05$ ). Таким чином, в 1-й групі через 6 місяців було відмічено достовірний приріст величини ФВ ЛШ на 23,3% ( $p < 0,01$ ), а в 2-й групі приріст цього показника склав лише 11,9% і не був достовірним. Отримані дані свідчать про суттєву позитивну динаміку щодо проявів СН на фоні лікування ГК у хворих з високою активністю імунopatологічних реакцій в дебюті захворювання.

Частота виявлення активних запальних змін при проведенні МРТ серця через 6 місяців від початку ГМ у 1-й групі знизилась до 40,7%, а фібротичні зміни у цих хворих виявлялись у 25,9% випадків. Друга група через 6 місяців лікування характеризувалася менш сприятливим перебігом захворювання - зміни запального характеру спостерігались у 70% випадків, а частота виявлення відстроченого контрастування, що свідчить про фібротичні зміни міокарду збільшилася з 45 до 65%.

Слід відзначити, що на фоні лікування ГК в 1-й групі через 6 місяців лікування відбулося значне зниження активності гуморальної ланки імунітету порівняно із показниками, визначеними в дебюті захворювання і представленими в таблиці 1: так, було відмічено зниження середнього титру АТм на 43,2% ( $p < 0,01$ ), концентрації гострофазового ІgM на 30,4% ( $p < 0,02$ ), вмісту ЦІК на 43,2% ( $p < 0,01$ ). Крім цього, в 1-й групі через 6 місяців спостереження було встановлено зменшення вмісту прозапальних цитокінів - ФНП- $\alpha$  на 56,3% ( $p < 0,001$ ) та ІЛ-1 $\beta$  на 28,5% ( $p < 0,05$ ), а також приріст вмісту протизапального ІЛ-10 на 25,8% ( $p < 0,01$ ). У 2-й групі суттєвої динаміки імунopatологічних показників через

**Таблиця 2.** Роль імунopatологічних показників, визначених у 1-й місяць після початку міокардиту, щодо наявності І-го ФК СН або її відсутності через 6 місяців лікування глюкокортикоїдами.

Показник в перший місяць від дебюту міокардиту	Відношення шансів (OR)
IgM (> 2,5 г/л)	1,76 (CI 0,92 - 2,05; $p < 0,05$ )
ЦІК (> 75 од. опт. пл.)	2,13 (CI 1,58 - 3,60; $p < 0,05$ )
CD19 $^+$ (> 0,23x10 $^9$ /л)	2,51 (CI 1,87 - 4,01; $p < 0,02$ )
Титр АТм (> 20,0 умов. од)	4,66 (CI 3,80 - 5,77; $p < 0,01$ )
ФНП- $\alpha$ (> 200 пг/мл)	6,09 (CI 4,86 - 7,39; $p < 0,01$ )
ІЛ-1 $\beta$ (> 150 пг/мл)	6,18 (CI 4,96 - 7,69; $p < 0,01$ )

6 місяців виявлено не було.

При проведенні кореляційного аналізу показників, визначених в дебюті захворювання до призначення ГК, у 1-й групі було встановлено наявність зворотних зв'язків між величиною середнього титру АТм, а також концентрацією ІgM та величиною ФВ ЛШ ( $r = -0,71$ ;  $p < 0,01$ ) і ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,02$ ) відповідно. Крім того, вміст ФНП- $\alpha$  і ІЛ-1 $\beta$  також мав зворотні зв'язки з ФВ ЛШ - ( $r = -0,57$ ;  $p < 0,02$ ) і ( $r = -0,49$ ;  $p < 0,05$ ) відповідно. Таким чином, зниження систолічної функції ЛШ у 1-й групі мало чіткий зв'язок із активністю аутоімунних реакцій гуморального типу та підвищенням концентрації прозапальних цитокінів. Натомість у 2-й групі достовірних кореляційних зв'язків між імунopatологічними маркерами та ФВ ЛШ виявлено не було, однак слід відмітити наявність сильного кореляційного зв'язку між наявністю фібротичних змін міокарду ЛШ та зниженням його ФВ - ( $r = -0,83$ ;  $p < 0,01$ ).

Наступним етапом нашої роботи стало виявлення імунopatологічних маркерів, визначених в дебюті захворювання, що можуть слугувати предикторами покращення ФК СН після 6-місячного курсу імуносупресивної терапії. На основі вивчення критерія Ст'юдента та розподілення досліджуваних імунopatологічних показників за бінарною шкалою, було встановлено граничні значення цих показників, що слугували предикторами наявності І-го ФК СН або її відсутності у хворих 1-ї групи. В таблиці 2 представлено відношення шансів щодо ролі показників імунного статусу, визначених в перший місяць від дебюту ГМ, в наявності І-го ФК СН або її відсутності через 6 місяців імуносупресивної терапії.

Статистично значущу роль щодо високої вірогідності покращення ФК СН на фоні 6-місячного курсу лікування ГК було встановлено для концентрації ІgM >2,5 г/л та ЦІК >75 од. опт. пл., вмісту CD19 $^+$  >0,23x10 $^9$ /л, титру АТм >18,0 умов. од., концентрацій ФНП- $\alpha$  >200 пг/мл та ІЛ-1 $\beta$  >150 пг/мл визначених у 1-й місяць від дебюту ГМ. Особливо важливим, на наш погляд, став той факт, що відсутність фібротичних змін міокарду на МРТ серця до початку лікування ГМ, також мала суттєве прогностичне значення щодо ефективного використання ГК в аспекті відновлення ФК СН - 5,44 (CI 3,80 - 6,56;  $p < 0,01$ ).

Таким чином, у результаті проведених досліджень

було встановлено що хворі 1-ї групи, які в дебюті захворювання характеризувались високою активністю імунопатологічних реакцій здебільшого гуморального типу, стали відповідачами на імуносупресію. Вірогідно в цій групі хворих систолічна дисфункція серця та клінічні прояви СН були обумовлені в першу чергу патологічним впливом антиміокардіальних антитіл та прозапальних цитокінів, що підтверджується результатами кореляційного аналізу. Як відомо ГК є досить потужним імуносупресивним засобом і своєчасне їх призначення призвело до значного зниження активності імунопатологічних реакцій, зокрема гуморального типу, результатом чого стало суттєве збільшення ФВ ЛШ та зменшення вираженості клінічних проявів СН.

З іншого боку в 2-й групі, в якій не спостерігалось достовірного збільшення ФВ ЛШ та поліпшення клінічного перебігу СН (за результатами 6-хвилинного тесту), очевидно, що імуносупресивна терапія виявляється малоєфективною. Це можна пояснити відсутністю значимого впливу імунопатологічних реакцій на систолічну функцію серця в цій групі. Вірогідними причинами низької ефективності ГК в 2-й групі на нашу думку можуть бути: наявність фібротичних змін у 45% пацієнтів вже в дебюті захворювання, активна реплікація вірусу в міокарді, відсутність точки прикладання їх ефекту внаслідок відносно невисокої активності імунопатологічної реакції. Призначення імуносупресивної терапії такої категорії хворих не є доцільним і може призвести до небажаних наслідків: активації реплікації вірусів в міокарді внаслідок пригнічення імунної відповіді, стимуляції фібротичних процесів із порушенням скоротливої функції серця, затримки рідини в організмі і перевантаження серця об'ємом, збільшення маси тіла і додаткового навантаження на серцевий м'яз, крім того, не слід забувати про досить великий спектр

побічних ефектів, пов'язаних з довготривалим використанням ГК.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У хворих з високою активністю імунопатологічних реакцій гуморального типу в дебюті міокардиту призначення імуносупресивної терапії ГК через 6 місяців лікування призводить до зниження активності аутоімунного ураження міокарду, поліпшення систолічної функції лівого шлуночка та покращення функціонального класу серцевої недостатності, натомість за помірної активності імунопатологічних реакцій та наявності фібротичних змін міокарду лікування ГК не призводить до значимого поліпшення скоротливої функції серця та покращення клінічного перебігу серцевої недостатності і супроводжується досить частим виявленням фібротичних змін міокарду при МРТ серця.

2. Встановлено предиктори покращення функціонального класу СН у разі призначення терапії ГК у хворих з гострим міокардитом зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка: концентрації імуноглобуліна М >2,5 г/л, CD19<sup>+</sup> лімфоцитів >0,23x10<sup>9</sup>/л, фактора некрозу пухлини- $\alpha$  >200 пг/мл, інтерлейкіну-1 $\beta$  >150 пг/мл, вміст циркулюючих імунних комплексів >75 од. опт. пл., титр антитіл до міокарду >20,0 умов. од. до початку імуносупресивної терапії, а також відсутність фібротичних змін міокарду лівого шлуночка при МРТ серця.

Подальші дослідження, що стосуються використання імуносупресивної терапії для лікування гострого міокардиту, мають бути направлені на пошук критеріїв її ефективності та впровадження в клінічну практику чітких рекомендацій, що будуть містити показання і протипоказання до застосування такого підходу до ведення хворих з міокардитом.

### Список посилань

1. Коваленко, В. М. Лутай, М. І., Сіренко, Ю.М. & Сичов, О.С. (Ред.). (2016). *Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування*. Київ: ПП ВМБ.
2. Caforio, A. L. P., Pankuweit, S., Arbustini, E., Basso, C., Gimeno-Blanes, J., Felix, S. B. ... Elliott, P. M. (2013). Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur. Heart J.*, 34, 2422-2436. doi: 10.1093/eurheartj/ehs210.
3. Frustaci, A. & Chimenti, C. (2015). Immunosuppressive therapy in myocarditis. *Circulation J.*, 79, 4-7. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1192.
4. Fung, G., Luo, H., Qin, Y., Yang, D. & McManus, B. (2016). *Myocarditis*. *Circ. Res.*, 118 (3), 496-514. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306573.
5. Guglin, M. D. & Nalamshty, L. (2012). Myocarditis: diagnosis and treatment. *Cardiovasc Med.*, 14, 637-651. doi: 10.1007/s11936-012-0204-7.
6. Lang, R., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afzal, J., Armstrong, A., Ernande L. ... Jens-Uwe Voigt. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification in adults: an update from the American Society of echocardiography and European Association of cardiovascular imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 28 (1), 3-38. Retrieved from <http://www.jse.gr.jp/ChamberQuantification2015.pdf>.
7. Lu, C., Qin, F., Yan, Y., Liu, T., Li, J. & Chen, H. (2016). Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cardiovasc. Med.*, 17, 631-637. doi: 10.2459/JCM.000000000000134.
8. Pollak, A., Kontorovich, A., Fuster, V. & Dec, W. (2015). Viral myocarditis - diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat. rev. cardiol.*, 12, 670-680. doi: 10.1038/nrcardio.2015.108.
9. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, S. ... van der Meer, P. (2016). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 37, 2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
10. Shauer, F., Gotsman, I., Keren, A., Zwas, D. R., Hellman, Y., Durst, R. & Admon, D. (2013). Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment. *J. Isr. Med. Assoc.*, 15 (3), 180-185. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23662385>.
11. Sinagra, G., Anzini, M., Pereira, N. L., Bassani, R., Finochiarro, G., Bartunek, J. & Merlo, M. (2016). Myocarditis in clinical practice. *Mayo Clin. Proc.*, 91 (9), 1256-1266. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.05.013>.



## References

1. Kovalenko, V. M. Lutai, M. I., Sirenko, Yu.M. & Sychov, O.S. (Red.). (2016). *Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia: klasyfikatsiia, standarty diahnozyky ta likuvannia. [Cardiovascular diseases: classification, standards of diagnosis and treatment]*. Kyiv: PP VMB - Kiev: PP VMB.
2. Caforio, A. L. P., Pankuweit, S., Arbustini, E., Basso, C., Gimeno-Blanes, J., Felix, S. B. ... Elliott, P. M. (2013). Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur. Heart J.*, 34, 2422-2436. doi: 10.1093/eurheartj/ehz210.
3. Frustaci, A. & Chimenti, C. (2015). Immunosuppressive therapy in myocarditis. *Circulation J.*, 79, 4-7. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1192.
4. Fung, G., Luo, H., Qin, Y., Yang, D. & McManus, B. (2016). Myocarditis. *Circ. Res.*, 118 (3), 496-514. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306573.
5. Guglin, M. D. & Nalamshetty, L. (2012). Myocarditis: diagnosis and treatment. *Cardiovasc Med.*, 14, 637-651. doi: 10.1007/s11936-012-0204-7.
6. Lang, R., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afzal, J., Armstrong, A., Ernande L. ... Jens-Uwe Voigt. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification in adults: an update from the American Society of echocardiography and European Association of cardiovascular imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 28 (1), 3-38. Retrieved from <http://www.jse.gr.jp/ChamberQuantification2015.pdf>.
7. Lu C., Qin F., Yan Y., Liu, T., Li, J. & Chen, H. (2016). Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Cardiovasc. Med.*, 17, 631-637. doi: 10.2459/JCM.000000000000134.
8. Pollak, A., Kontorovich, A., Fuster, V. & Dec, W. (2015). Viral myocarditis - diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat. rev. cardiol.*, 12, 670-680. doi: 10.1038/nrcardio.2015.108.
9. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, S. ... van der Meer, P. (2016). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 37, 2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
10. Shauer, F., Gotsman, I., Keren, A., Zwas, D. R., Hellman, Y., Durst, R. & Admon, D. (2013). Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment. *J. Isr. Med. Assoc.*, 15 (3), 180-185. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23662385>.
11. Sinagra, G., Anzini, M., Pereira, N. L., Bassani, R., Finocchiarro, G., Bartunek, J. & Merlo, M. (2016). Myocarditis in clinical practice. *Mayo Clin. Proc.*, 91 (9), 1256-1266. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.05.013>.

**Чернюк С.В.**

### ОСНОВАНІЕ ІСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИОКАРДИТОМ

**Аннотация.** На сегодняшний день целесообразность назначения иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами у больных с миокардитом является одним из дискуссионных вопросов современной кардиологии. Целью работы было установить предикторы эффективности глюкокортикоидной терапии у больных с острым миокардитом. Обследовано 47 больных с острым миокардитом, которые в течение 6 месяцев получали иммуносупрессивную терапию глюкокортикоидами. Всем пациентам проводили исследование иммунного статуса, эхокардиографию и магнитно-резонансную томографию сердца. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения Excel XP и Statistica for Windows v. 6.0 с изучением критерия Стьюдента, параметрического корреляционного анализа и распределения исследуемых показателей по бинарной шкале. Установлено, что назначение иммуносупрессивной терапии больным с высокой активностью иммунопатологических реакций гуморального типа в дебюте миокардита через 6 месяцев лечения приводит к снижению активности аутоиммунного поражения миокарда, восстановлению систолической функции левого желудочка и улучшению функционального класса сердечной недостаточности. Выявлены предикторы улучшения функционального класса сердечной недостаточности на фоне иммуносупрессивной терапии: концентрация иммуноглобулина M > 2,5 г/л, CD19<sup>+</sup> лимфоцитов > 0,23x10<sup>9</sup>/л, фактора некроза опухоли-α > 200 пг/мл, интерлейкина-1β > 150 пг/мл, содержание циркулирующих иммунных комплексов > 75 ед. опт. пл., титр антител к миокарду > 20,0 усл. ед. до начала иммуносупрессивной терапии, а также отсутствие фибротических изменений миокарда левого желудочка при МРТ сердца. Таким образом, установлены ранние прогностические маркеры эффективности глюкокортикоидной терапии у больных с острым миокардитом. Дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск четких критериев эффективности иммуносупрессивной терапии и внедрение в клиническую практику рекомендаций, которые будут содержать показания и противопоказания к ее проведению у больных с миокардитом.

**Ключевые слова:** острый миокардит, глюкокортикоиды, гуморальный иммунитет, сердечная недостаточность.

**Cherniuk S.V.**

### RATIONALE FOR THE USE OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDITIS

**Annotatoin.** To date, the expediency of immunosuppressive treatment with corticosteroids in patients with myocarditis is one of the most controversial issues of modern cardiology. The purpose of the study was to establish predictors of corticosteroid therapy efficiency in patients with acute myocarditis. 47 patients with acute myocarditis were examined, who received immunosuppressive therapy for 6 months. All patients underwent for immune state assessment, echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. Statistical processing of the results was performed using Excel XP and Statistica for Windows v. 6.0 programming studying Student's criterion, parametric correlation analysis and distribution of the studied indicators by binary scale. It has been established that the appointment of immunosuppressive therapy in patients with high activity of immunopathological reactions of humoral type in the debut of myocarditis after 6 months of treatment leads to a decrease in the activity of autoimmune damage of the myocardium, recovery of left ventricular systolic function and improvement of heart failure functional class. The predictors of heart failure functional class improvement after 6-months of corticosteroid treatment were determined as: concentrations of immunoglobulin M > 2,5 g/l, CD19<sup>+</sup> lymphocytes > 0,23x10<sup>9</sup>/l, tumor necrosis factor α > 200 pg/ml, interleukin-1β > 150 pg/ml, content of circulating immune complexes > 75 un. opt. sq., titre of antibodies to myocardium > 20.0 conv. un. before the start of immunosuppressive therapy, as well as the absence of fibrotic changes in the left ventricular myocardium on cardiac MRI. Thus, early prognostic markers of the effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with acute myocarditis were established. Further research should focus on the search for criteria of immunosuppressive therapy effectiveness and the introduction of clear recommendations for clinical practice that will contain indications and contraindications for its management in patients with myocarditis.

**Key words:** acute myocarditis, corticosteroids, humoral immunity, heart failure.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-36

УДК: 618.5-089.888.61:614.254

## КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ПРИ УРГЕНТНОМУ КЕСАРЕВОМУ РОЗТИНІ. ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ТА ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ

Місюра А.Г.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010)

Відповідальний за листування:  
e-mail: angela.misiura29@gmail.com

Статтю отримано 27 грудня 2017 р.; прийнято до друку 26 лютого 2018 р.

**Анотація.** Акушерські проблеми, які виникають при ургентному оперативному розродженні, перинатальні наслідки, психологічна складова, репродуктивні перспективи, косметологічні моменти - незавершений перелік питань, що постають перед лікарем та пацієнтом у разі проведення термінового кесаревого розтину (КР). Мета дослідження - проаналізувати клінічні, перинатальні результати, психологічну складову ургентного оперативного розродження шляхом кесаревого розтину з позиції категорій ургентності, оптимізувати консультування пацієнтів. Проведено аналіз випадків абдомінального розродження 1, 2 та 3-ої категорій ургентності, оцінено ефективність до- та післяопераційного консультування, окреслено проблемні питання. Кесарів розтин 1-ої категорії ургентності виконано у 44 пацієнтів (45,4%), 2-ої - у 31 (31,9%), 3-ої - у 22 (22,7%). Кесарів розтин при недоношеній вагітності здійснено у 59 (60,8%) випадках, у доношеному терміні - 38 пацієнток. Ретроспективний аналіз історій пологів у разі проведення термінового кесаревого розтину підтвердив уже існуючі тенденції і проблеми оперативного акушерства, а також показав практичні можливості, а здебільшого, їх відсутність, щодо інформування та консультування пацієнтів перед операцією КР. Клінічні реалії виявилися наступними: великий відсоток операцій 1-ої категорії ургентності (45,4%), що асоціюється з більшою материнською та перинатальною захворюваністю та обмеженими можливостями консультування; певну тотожність показань до кесаревого розтину при 1-ій та 2-ій категорії - а це є часовий резерв для стабілізації (компенсації) стану пацієнтки та адекватних передопераційної підготовки та консультування. Консультування пацієнток перед операцією КР не коректно розглядати стандартно. Категорії ургентності медичних втручань передбачають диференційований підхід до конкретної акушерської ситуації, індивідуальний підбір інформації для пацієнтки та її родини, оптимальне використання часового проміжку для підготовки до операції та надання інформації. Таким чином, допомогою у ситуаціях ургентного розродження стає компетентне прогнозування акушерських ризиків щодо можливості екстреного оперативного розродження та поетапне індивідуальне консультування.

**Ключові слова:** ургентний кесарів розтин, категорії ургентності, консультування вагітної.

### Вступ

Кесарів розтин (КР) - питання, яке стає життєво важливим для пацієнта (вагітна, роділля, плід) і залишається актуальним для лікаря та медицини в цілому. ВООЗ зазначає, що збільшення частоти КР вище, ніж 15 %, не впливає на зниження показників перинатальної захворюваності та смертності серед дітей, які народилися шляхом абдомінального оперативного розродження у порівнянні з таким серед немовлят, що народилися природним шляхом [1, 3, 6]. Кесарів розтин не перестав бути операцією високого ризику для матері і плода [2, 5]. Переважно увага приділяється інтраопераційним і найближчим наслідкам операції, тоді як обговорення гінекологічної захворюваності, репродуктивної дисфункції, соціально-психологічних проблем, стану здоров'я дітей відтермінується або розглядається поверхнево [3, 5].

Надання акушерської хірургічної допомоги в сучасних умовах дає можливість вагітним, яким проводяться КР, отримувати обґрунтовану діагностику, виважений підхід до визначення показань та оперативного втручання, післяопераційний нагляд, неонатологічну допомогу [6, 7].

Лікар має чітко розрізняти та усвідомлювати поняття "плановий КР", "КР в пологах", "ургентний (терміновий, екстрений) КР". Акушерські проблеми, які ви-

никають при ургентному оперативному розродженні, перинатальні наслідки, психологічна складова, репродуктивні перспективи, косметологічні моменти - незавершений перелік питань, що постають перед лікарем та пацієнтом у разі проведення термінового кесаревого розтину.

Мета дослідження - проаналізувати клінічні, перинатальні результати, психологічну складову ургентного оперативного розродження шляхом КР з позиції категорій ургентності. Оптимізувати консультування пацієнтів перед операцією екстреного КР.

### Матеріали та методи

Проведено аналіз випадків абдомінального розродження 1, 2 та 3-ої категорій ургентності за перше півріччя 2017 року у відділенні патології вагітності Львівської обласної клінічної лікарні. Згідно з класифікацією за МКХ-Х, О82.0 - код стану та захворювання, що відповідає проведенню елективного кесаревого розтину, О82.1 - код стану та захворювання, що визначає терміновий кесарів розтин. Для оптимізації роботи лікаря акушер-гінеколога при наданні допомоги у разі оперативного розродження впроваджено класифікацію операцій залежно від категорії ургентності за Lukas et al. (2000). Перша категорія ургентності -

існує значна загроза життю матері та/або плода - операцію має бути розпочато не пізніше ніж 15 хвилин від визначення показань. Друга категорія - стан матері та/або плода порушені, безпосередньої загрози життю матері та/або плода немає - операцію має бути розпочато не пізніше ніж 30 хвилин від визначення показань. 3-тя категорія ургентності - стан матері та/або плода не порушені, однак потребують абдомінального розродження - операцію має бути розпочато впродовж 75 хвилин. 4 категорія - за попереднім планом у запланований день та час [1]. До розгляду та аналізу представлено 97 історій пологів, розродження проведено ургентно.

### Результати. Обговорення

Вік породіль коливався від 18 до 36 років. КР при недоношеній вагітності здійснено у 59 (60,8%) випадках, у доношеному терміні - у 38 пацієнток. Кесарів розтин 1-ої категорії ургентності виконано у 44 пацієнтів (45,4%), 2-ої - у 31 (31,9%), 3-ої - у 22 (22,7%). Показаннями до кесаревого розтину 1-ої категорії ургентності виявилися: дистрес плода в пологах - 13 (29,5%) випадків, маткова кровотеча - 9 (20,5%), передчасне відшарування плаценти - 12 (27,3%), випадіння петель пуповини - 2 (4,5%), прееклампсія тяжкого ступеня - 6 (13,6%), клінічно-вузький таз - 2 (4,5%). Привертає увагу відсоток недоношених вагітностей у цій категорії пацієнтів, який становив 65,9%; частота нозологій, що стали показаннями до КР була ідентичною вищевказаній. Загальна крововтрата в середньому склала  $870 \pm 215$  мл, оцінка за шкалою Апгар -  $6,2 \pm 1,5$  бали, післяопераційні ускладнення (анемія тяжкого ступеня, лохіометра, гематометра, серома післяопераційної рани) діагностовано у третини породіль 13 (29,5%), виписка із стаціонару відбулася на  $6,3 \pm 0,8$  день, на II етап переведено 18 дітей (40,9%). Лапаротомія нижньосередина проведена у 18,2% пацієнток, за Пфанненштилем - у 35 (79,5%), за Джоел-Коханом - у 1 випадку. Анестезіологічне забезпечення - 100% показник загальної анестезії.

Показаннями до кесаревого розтину 2-ої категорії ургентності були: дистрес плода під час вагітності - 9 (29,1%), тяжка прееклампсія - 7 (22,6%), обструктивні пологи - 10 (32,3%), аномалії пологової діяльності - 5 (16,1%). Передчасні пологи констатовано у 17 пацієнток (54,8%). Загальна крововтрата під час операції склала  $725 \pm 130$  мл, оцінка за шкалою Апгар -  $6,6 \pm 1,9$  бали, післяопераційні ускладнення (анемія тяжкого ступеня, лохіометра) діагностовано у 4 породіль (12,9%), виписка із стаціонару відбулася на  $5,8 \pm 0,9$  день, на II етап переведено 9 дітей (29,1%). Поперечний абдомінальний розтин здійснено у 90,3% операцій, нижньосерединну лапаротомію - у трьох (9,7%). У всіх випадках КР проведено під загальною анестезією.

Показаннями до операції ургентного кесаревого розтину 3-ої категорії визначено: передчасний розрив плодових оболонок у разі запланованого кесаревого розтину - 8 (36,4%) обструктивні пологи - 5 (22,7%), ано-

малії пологової діяльності - 4 (18,2%), невдала спроба індукції пологів - 3 (13,6%), тяжка прееклампсія - 2 (9,1%). Частка недоношених вагітностей у цій категорії виявилася найменшою - 36,4%. Загальна крововтрата становила  $680 \pm 155$  мл, оцінка за шкалою Апгар -  $7,2 \pm 1,6$  бали, післяопераційні ускладнення (анемія тяжкого ступеня) діагностовано у 2 породіль (9,1%), виписка із стаціонару відбулася на  $5,2 \pm 0,8$  день, на II етап переведено 4 дітей (22,5%). Нижньосерединний лапаротомний доступ застосовано у 5 (22,7%) пацієнток, за Пфанненштилем - у 77,3%. Анестезіологічне забезпечення: у 90,9% випадків - загальна анестезія, у двох пацієнток - регіонарна анестезія, як продовження епідуральної аналгезії в пологах.

Ретроспективний аналіз історій пологів у разі проведення термінового КР підтвердив уже існуючі тенденції і проблеми оперативного акушерства, а також показав практичні можливості, а здебільшого, їх відсутність щодо інформування та консультування пацієнтів перед операцією КР. Отже, клінічні реалії виявилися наступними:

а) великий відсоток операцій 1-ої категорії ургентності (45,4%), що асоціюється з більшою материнською та перинатальною захворюваністю;

б) певну тотожність показань до кесаревого розтину при 1-ій та 2-ій категорії - а це є часовий резерв для стабілізації (компенсації) стану пацієнтки та адекватної передопераційної підготовки та адекватного консультування;

в) перегляду показань до кесаревого розтину в операційній не відбулося у жодному випадку (в медичній документації не зазначено);

г) анестезіологічне забезпечення КР - 97,7% операцій проведено із застосуванням загальної анестезії;

д) у всіх клінічних ситуаціях ургентний кесарів розтин виконано за умови інформованої згоди пацієнтки на медичне втручання;

е) прийняття рішення щодо кесаревого розтину консиліумом задокументовано у 100%.

Консультування вагітної перед операцією КР здійснює акушер-гінеколог, анестезіолог, неонатолог. Пацієнтка ознайомлюється та дає письмову поінформовану згоду на медичне втручання, підписуючи два документи у акушер-гінеколога, один - у анестезіолога - і це мінімальний пакет медичної документації з точки зору правових норм. Акушер-гінеколог доступно повідомляє пацієнтці про виявлені ускладнення, необхідність термінового розродження, можливі хірургічні доступи, додаткові ризики. Лікар, згідно з наказом МОЗ України №977 інформує про ризики для матері, ризики для наступних вагітностей, можливі ускладнення з боку матері і плода, відповідає на запитання, надає додаткову інформацію. Після завершення консультування пацієнтка підписує поінформовану згоду на медичне втручання. Реальний час для ознайомлення вагітної (родини) з інформацією коливається

ся від 5 до 15 хвилин. Необхідно враховувати і психологічний стан жінки: усвідомлення загрозового стану для себе чи дитини; пологовий стрес, больові відчуття, емоційне напруження, фізичне виснаження. На такому фоні консультування вагітної повинно бути стислим, коректним, впевненим, раціональним. Особливо це стосується операцій I-ої та II-ої категорії ургентності.

Наступний етап - консультування анестезіолога: передопераційний огляд жінки; свідомий вибір пацієнкою анестезії; ризики, переваги, можливі ускладнення обраного методу; визначення ступеню анестезіологічного ризику - реальний час поінформування - 5-10 хвилин мінімум. Консультування неонатолога - особливо при недоношеній вагітності, ранніх передчасних пологах, високих перинатальних ризиках, питання догляду за дитиною, яка народилася шляхом операції кесаревого розтину; можливість переведення дитини на другий етап - роз'яснення та відповіді на запитання матері відбуваються в інтервалі від 5 до 10 хвилин і більше.

Отже, консультування пацієнток перед операцією КР не можна розглядати стандартно. Категорії ургентності медичних втручань передбачають диференційований підхід до конкретної акушерської ситуації, індивідуальний підбір інформації для пацієнтки та її родини, оптимальне використання часового проміжку для підготовки до операції та надання інформації.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Градація оперативного розродження за ступенем ургентності спрямована на оптимізацію акушерської допомоги, удосконалення ургентної хірургічної тактики, організацію периопераційного супроводу пацієнток, чіткого обґрунтування кесаревого розтину. Термінове розродження створює не тільки медичні, а й психологічні проблеми для родиллі та її сім'ї, пов'язані з відсутністю часу для повноцінного кваліфікованого консультування перед операцією. Допомогою у таких ситуаціях стає компетентне прогнозування акушерських ризиків щодо можливості екстреного оперативного розродження, наприклад, на етапі початку пологів, стаціонарного спостереження; залучення до обговорення партнера, родини, якщо дозволяє час, ознайомлення з медичною документацією (поінформованими згодами) завчасно. З метою підвищення безпеки, зниження материнської та перинатальної захворюваності більш широко важливо застосовувати методи регіонарної анестезії.

Перспективним напрямком роботи акушерської служби стає збільшення безпеки абдомінального розродження та зменшення частоти необґрунтованого оперативного втручання. Показання до КР повинні бути строго аргументовані, а безпосередньо операція належним чином організована та забезпечена.

## Список посилань

1. Гойда, Н. Г. (2012). Стан репродуктивного здоров'я населення на межі тисячоліть. *Журнал практичного лікаря*, 5, 2-6.
2. Зелінський, А. А., Венцовський, Б. М., Шаповал, Н. В., Голота, В. Я. & Попов, А. Г. (2002). *Кесарево сечение. Последствия операции*. Том II. Одесса: ОКФА.
3. Михальченко, Г. Г. (2012). Вплив демографічної ситуації на відтворення та розвиток населення України. *Наукові праці ДонНТУ*, 41, 239-251.
4. Нагорная, В. Ф. (2008). *Патологическое акушерство*. Нежин: Гидромакс.
5. Назаренко, Л. Г., Дуброва, Л. Ю. & Недорезова, К. М. (2015). Дискусійні питання оперативної активності в сучасному акушерстві. *Здоровье женщины*, 9, 10-14.
6. Наказ МОЗ України № 977 (2011). Кесарів розтин. Київ.
7. Farine, D. & Shepherd, D. (2012). Classification of caesarean sections in Canada: the modified Robson criteria. *J. Obstet. Gynecol. Can.*, 34 (10), 976-979. Retrieved from [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(16\)35412-3/pdf](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(16)35412-3/pdf).

## References

1. Goida, N. G. (2012). Stan reproduktyvnogo zdorovya naseleennia na mezhi tysiacholit [The State of Reproductive Health of the Population on the Verge of Millenniums]. *Zhurnal*

*praktychnogo likaria - The Journal of a Practical Doctor*, 5, 2-6.

2. Zelinskyi, A. A., Ventskovskiy, B. M., Shapoval, N. B., Holota, V. Y. & Popov, A.G. (2002). *Kesarevo secheniye. Posledstviya operatsii [Caesarean Section. Consequences of the surgery]*. Odessa: OKFA.
3. Mikhalchenko, G. G. (2012). Vplyv demografichnoi sytuatsii na vidtvorennia ta rozvytok naseleennia v Ukraini [Demographic Situation Influence on the Reproduction and Development of the Ukraine's Population]. *Naukovi pratsi DonNTU - Scientific Studies DonNTU*, 41, 239-251.
4. Nagornaya, V. F. (2008). *Patologicheskoe akusherstvo [Pathologic Obstetrics]*. Nezhyn: Gydromax.
5. Nazarenko, L. G., Dubrova, L. Y. & Nedorezova, K. M. (2015). Diskusiini pytannia operatyvnoi aktyvnosti v suchasnomu akusherstvi [Controversial Questions of Surgical Activity within Modern Obstetrics]. *Zdorovye zhenshchiny - The Health of a Woman*, 9, 10-14.
6. Nakaz MOZ Ukrainy № 977. (2011). *Kesariv roztytn [Caesarean Section]*. Kyiv.
7. Farine, D. & Shepherd, D. (2012). Classification of caesarean sections in Canada: the modified Robson criteria. *J. Obstet. Gynecol. Can.*, 34 (10), 976-979. Retrieved from [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(16\)35412-3/pdf](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(16)35412-3/pdf).

Мисюра А.Г.

## КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПРИ УРГЕНТНОМ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ. ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ И ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ

**Анотація.** Акушерские проблемы, возникающие при ургентном оперативном родоразрешении, перинатальные осложнения, психологическая составная, репродуктивные перспективы, косметические моменты - неполный перечень вопросов, которые в сжатые сроки необходимо решить доктору и пациенту при необходимости ургентного кесарева сечения (КС). Цель исследования - проанализировать клинические, перинатальные результаты, психологическую составляющую при кесаревом сечении с позиции ургентности, оптимизировать консультирование пациентов. Проведен анализ случаев

абдомінального родорозрешення першої, другої і третьої категорій ургентності, оцінена ефективність до- і післяопераційного консультування, очерчені проблемні питання. Кесарево сечення 1-ої категорії ургентності проведено у 44 пацієнтів (45,4%), 2-ої - у 31 (31,9%), 3-ї - у 22 (22,7%). Процент кесарева сечення при недоношеній вагітності склав 60,8%, в доношеному строці - 38 пацієнток. При ретроспективному аналізі історій родов і ургентному кесаревому сеченні підтверджені відомі тенденції і проблеми оперативного акушерства, а також показані практичні можливості а, скорше їх відсутність, в контексті інформирования і консультування пацієнтів перед операцією кесарева сечення. Охарактеризовані клінічні реалії: великий відсоток операцій першої категорії ургентності (45,4%), що асоціюється з більшою материнською і перинатальною захворюваністю а також з обмеженими можливостями консультування; відзначена деяка ідентичність показаній к кесаревому сеченню при 1-ої і 2-ої категоріях ургентності - а це є тимчасовий інтервал для стабілізації (компенсації) стану пацієнтки і адекватної доопераційної підготовки і консультування. Інформирование/консультування пацієнток перед операцією КС некоректно розглядати стандартно. Категорії ургентності медичних хірургічних втручань передбачають диференційований підхід к кожній конкретній акушерській ситуації, індивідуальний підбір інформації для пацієнтки і членів її родини, оптимальне використання тимчасового інтервалу для підготовки к операції і надання інформації. Таким чином, ефективною допомогою в ситуаціях ургентного родорозрешення стає прогнозування акушерських ризиків при можливості екстреного оперативного родорозрешення і поетапне індивідуальне консультування пацієнтів.

**Ключевые слова:** ургентное кесарево сечение, категории ургентности, консультирование беременных женщин.

**Misiura A.G.**

#### **URGENT CAESAREAN SECTION COUNSELING. PROBLEMATIC QUESTIONS AND WAYS OF OPTIMIZATION**

**Annotation.** *Obstetric problems that arise during urgent operational labour, perinatal consequences, psychological component, reproductive perspectives, cosmetology moments are the incomplete list of questions faced by a physician and a patient in case of an urgent caesarean section. The goal is to analyze clinical, perinatal results, psychological component of urgent operational labour by means of CS from the position of categories of urgency to optimize counseling the patients before an emergency surgery. The analysis of cases of abdominal birth of 1st, 2nd and 3rd categories of urgency during the first half of the year 2017 in the Department of Pregnancy Failure of the Lviv Regional Clinical Hospital has been carried out. 97 case histories of childbirth are presented and analyzed, and the labour has been carried out urgently. The age of women at labour ranged from 18 to 36 years. CS of the incomplete pregnancy was carried out in 59 (60.8%) cases and with 38 patients in the full-term pregnancy. Caesarean section of the first category of urgency was carried out with 44 patients (45.4%), the second one with 31 (31.9%), and the 3rd with 22 (22.7%). A retrospective analysis of childbirth histories in case of an urgent CS confirmed the already existing trends and problems of operative obstetrics, as well as showed some practical possibilities, and mostly, their lack in terms of patients being informed and counseled before the CS surgery. Consultation of a pregnant woman before surgery is carried out by an obstetrician-gynecologist, an anesthetist and a neonatologist. The patient gets acquainted with details and being informed gives a written consent to medical intervention by signing two documents for the obstetrician-gynecologist, one for an anesthetist, and this is the minimum package of medical documentation in terms of legal norms. It is also necessary to take into account the psychological state of a woman: awareness of a threatening condition for herself or the child; labour stress, pain, emotional stress, physical exhaustion. On such a ground the counseling of a pregnant woman should be concise, correct, confident, and rational. Thus, therefore, counseling the patients before the operation of the CS cannot be considered standard. The categories of urgency of medical interventions include a varied approach to a specific obstetric situation, the individual selection of information for the patient and her family, the optimal use of the time interval for preparation for the surgery and delivery of information.*

**Keywords:** urgent cesarean section, categories of urgency, pregnancy counseling.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-37

УДК: 618.3-06-084:577.164.1

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕКОНЦЕПЦІЙНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ GESTAЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ ФОЛАТІВ

Мищенко В.П., Руденко І.В., Голубенко М.Ю., Стамова Н.О.

Одеський національний медичний університет (Валіховський пров., 2, м. Одеса, Україна, 65082)

Відповідальний за листування:  
e-mail: mischenko\_vasil@i.ua

Статтю отримано 29 грудня 2017 р.; прийнято до друку 26 лютого 2018 р.

**Анотація.** Преконцепційна профілактика (ПП) є складовою предиктивної медицини, яка попереджує виникнення гестаційних ускладнень, перинатальної патології, в тому числі вроджених вад розвитку (ВВР). Обстежено 30 пацієток та їх чоловіків, які пройшли преконцепційну підготовку за 3 місяців до запліднення, та 30 вагітних жінок за зверненням на диспансерний облік. Профілактику гестаційних ускладнень, перинатальної патології, в тому числі ВВР доцільно розпочинати не менш, ніж за 3-4 місяці до запліднення, що дає можливість оцінити преморбідний фон організмів майбутніх батьків, визначити та провести патогенетично обґрунтовану диференційовану індивідуалізовану комплексну етапну повноцінну корекцію дисбалансу метаболічних процесів, враховуючи можливе спадкове порушення активності специфічних ферментів. Ефективність ПП гестаційних ускладнень залежить як від своєчасної оцінки вихідного стану організму майбутніх батьків, так і корекції вмісту вітамінів в організмі, що сприяє стабілізації окисно-відновних процесів, фолатного циклу, збалансованому обміну макро-, мікроелементів під контролем вихідного та в динаміці спостереження рівнів указаних речовин. Найбільш сучасним препаратом вибору для корекції вмісту вітамінів, макро-, мікроелементів, амінокислот є вітамінний комплекс Наталкер I-II.

**Ключові слова:** преконцепційна профілактика, гестаційні ускладнення, фолати.

### Вступ

Преконцепційна профілактика (ПП) є складовою медицини, яка попереджує виникнення гестаційних ускладнень, перинатальної патології, в тому числі вроджених вад розвитку (ВВР).

Преконцепційна підготовка передбачає обстеження майбутніх батьків з метою оцінки вихідного стану організмів жінки та чоловіка, визначення преморбідного фону та за необхідності проведення своєчасних комплексних терапевтичних заходів щодо можливих соматичних захворювань та статевої сфери: осередків інфекцій, дисбіозу уrogenітального тракту, носоглотки тощо.

Алгоритм обстеження включає своєчасну оцінку даних анамнезу (соматичного, акушерсько-гінекологічного, андрологічного, сімейного (по материнській, батьківській лінії, в тому числі I-II поколінь), професійного, екологічного тощо).

Поглиблений аналіз даних анамнезу членів сім'ї дає можливість визначити та лабораторно підтвердити спадкову схильність як фактор ризику до конкретної патології, захворювань та гестаційних ускладнень [1].

Преконцепційна підготовка передбачає вживання вітамінно-мінеральних комплексів майбутніми батьками до запліднення. Вітаміни, макро-, мікроелементи відносяться до есенціальних життєво необхідних поживних речовин. Для реалізації специфічних функцій вітамінів, тобто їх особистого обміну, необхідні певні умови в організмі людини: всмоктування, транспорт, перетворення в активні форми за допомогою спеціальних білків, специфічних ферментів. Порушення поданих процесів, вроджені дефекти біосинтезу одного із специфічних білків призводить до вітамінної недостат-

ності, що може бути однією із причин гестаційних ускладнень, перинатальної патології [1, 2, 3, 4].

Вище зазначене сприяло визначенню мети дослідження. *Мета* - вивчити ефективність профілактики гестаційних ускладнень шляхом застосування фолатів.

### Матеріали та методи

Нами обстежено 60 жінок репродуктивного віку із числа мешканок міста Одеси. Із них 30 пацієток (група I) та їх чоловіків (група Ia) пройшли преконцепційну підготовку за 3 місяців до запліднення, 30 жінок (група II) були обстежені в I триместрі вагітності за зверненням для постановки на диспансерний облік. У групі II 8(26,7%) жінок після затримки місячних приймали препарати фолієвої кислоти за самопризначенням. Усі жінки готувалися до першої вагітності.

Вивчено та проаналізовано дані анамнезу, проведено обстеження за Наказом МОЗ №417. Проведено аналіз перебігу вагітності за триместрами гестації, пологів, післяпологовий період, оцінки стану плодів, новонароджених.

Визначали рівень фолієвої кислоти, тіаміну у крові імунохімічним методом; алелі гена 677T фермента метілентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР); ферментів піруватдегідрогенази (ПВДГ), сукцинатдегідрогенази (СДГ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) у крові і тканинах плацент спектрофотометрично (СФ-46) при довжині хвилі 340-510 нм.

Обстежуваним груп I і Ia призначали до запліднення, групі I і під час вагітності в раціон харчування мікронутрієнти в добових дозах (продукти, що містять при-

родні фолати (шпинат, брокколи, горіхи, арахіс, фундук, мигдаль, квасоля, печінка, ячка), препарат Наталкер І, ІІ, що містить фолати 400 мкг, а саме: фолієву кислоту 200 мкг, кальцій -L-Метилфолат (Metafolin-еквівалентно 200 мкг фолієвої кислоти), вітаміни В1 (1,2 мг), В6(1,9 мг), В2 (1,6 мг), В12 (3,5 мг), біотин (60 мкг), йод (150 мкг), вітамін С (110 мг), нікотинамід (15 мг), вітамін Е (13 мг), пантотенова кислота (6 мг), докозагексанова кислота 200 мг). Жінкам групи ІІ призначали препарати, що регламентовані Наказом № 417 МОЗ України від 15.07.2011. Із груп обстежуваних виключали жінок з гіпертиреозом.

### Результати. Обговорення

За даними аналізу проспективного обстеження, частота зустрічаємості соматичної та гінекологічної патології не мала достовірної різниці між групами жінок. Із 30 обстежуваних групи І і 30 - групи ІІ виявлено захворювання відповідно: серцево-судинної системи (56,7% і 66,7%), патологію щитоподібної залози (43,3% і 36,7%), гепатобіліарної системи (33,3% і 26,7%), шлунково-кишкового тракту, в тому числі - хронічні запори (40,0% і 43,3%), сечовивідної системи (30,0% і 33,3%), анемії (13,3% і 16,7%); серед гінекологічної патології найбільш часто зустрічались порушення менструальної функції (20,0% і 23,3%). Палили в анамнезі та продовжували палити 61,7% жінок обох груп та 83,3% чоловіків. Вживали каву постійно та періодично 100% жінок та чоловіків впродовж останніх 3 років. Наявність понад двох статевих партнерів мали 100% обстежуваних за останні три роки. Займалися непрофесійним спортом 51,7% жінок та 53,3% чоловіків.

Показники клінічного перебігу вагітності у групі І і групі ІІ мали достовірну різницю ( $p < 0,05$ ) відповідно: ранній токсикоз (легкого, середнього, важкого ступеня) - 16,7% і 36,7%; синдром загрози раннього викидня - 3,3% і 36,3%; аборт, що не відбувся - 0% і 3,3%; мимовільний викидень - 0% і 6,7%; синдром загрози пізнього викидня - 0% і 36,7%; пізній викидень - 0% і 3,3%; первинна плацентарна недостатність - 0% і 16,7%; вторинна дисфункція плаценти - 0% і 36,7%; антенатальний дистрес плода - 0% і 36,7%; передчасні пологи - 0% і 3,3%; плацентарна недостатність і синдром затримки росту плода (СЗРП) - 0% і 3,3%; ускладнення в пологах: гіпотонічна кровотеча - 0% і 6,7%; інтранатальний дистрес плода - 0% і 13,3%.

Вивчено вміст фолієвої кислоти в крові обстежуваних. Фолієва кислота, як водорозчинний вітамін, приймає участь в обміні одновуглеводних сполук, у синтезі нуклеїнових кислот, впливає на гемопоез. Добова доза складає 400 мкг. Причина недостатності фолієвої кислоти (вітамін "В9") може бути в неповному розщепленні кон'югованих форм фолієвої кислоти в шлунково-кишковому тракті, недостатністю кобаламіна/аскорбінової кислоти.

За результатами лабораторного первинного обсте-

ження пацієнтів групи І і групи Іа (за 3 місяці до запліднення) вміст фолієвої кислоти у крові був у межах 3,4-11,5 нг/мл та 5,1-12,3 нг/мл відповідно.

Вторинне визначення вмісту фолієвої кислоти у крові жінок групи І і первинне групи ІІ в першому триместрі вагітності показало достовірну різницю результатів. У 73,3% вагітних, які пройшли ПП, вміст фолієвої кислоти був близько верхньої межі норми (17,3-19,1 нг/мл), у 26,7% - в межах 14,7-15,6 нг/мл ( $p < 0,05$ ).

Визначення рівнів фолієвої кислоти в другому (19 тижнів) і третьому (37 тижнів) триместрах показало достовірне зниження показників за групами І і ІІ. У крові жінок групи ІІ вміст фолієвої кислоти в 19 тижнів вагітності склав 8,1-11,5 нг/мл, тоді як у групі І - 15,7-16,3 нг/мл. У третьому триместрі показник групи І залишався ближче верхньої межі норми (14,7-15,2 нг/мл), а у групі ІІ - ближче до нижньої межі норми (6,4-9,2 нг/мл) ( $p < 0,05$ ).

Рівні тіаміну у крові жінок мав різні показники в залежності від загального стану, клінічного перебігу вагітності. Вміст тіаміну у крові вагітних групи ІІ в 36-37 тижнів при анемії І ступеня склав  $0,998 \pm 0,05$  мкг/мл, що нижче показника групи І у 3 рази, при гестаційному пієлонефриті -  $1,333 \pm 0,06$  мкг/мл, що нижче на 51,9% ( $p < 0,05$ ); при плацентарній недостатності і СЗРП -  $1,001 \pm 0,05$  мкг/мл, що на 63,9% нижче групи І ( $p < 0,05$ ).

Визначення вмісту вітамінів у крові, тканинах плацент має практичне значення. Вітаміни за хімічним складом представляють собою низькомолекулярні сполуки різної хімічної природи, що життєво необхідні для фізіологічного перебігу цитратного (окисно-відновного, циклу Кребса) та фолатного (фолієвих кислот) циклів в організмі, регуляції окремих біохімічних і фізіологічних процесів. Так, наприклад, специфічна функція вітамінів групи "В" полягає в тому, що із них утворюються коферменти, простетичні групи ферментів. Останні приймають участь у процесах обміну речовин (енергетичний (тіамін, рибофлавін), біосинтез амінокислот (піридоксин, ціанкобаламін), жирних кислот (пантотенова кислота), пуринових і пірамідінових основ (фолієва кислота). Кожний із вітамінів має свій специфічний фермент. Порушення перетворення вітамінів в активні форми (коферменти, простетичні групи) може бути при вродженому або набутому дефекті біосинтезу одного із специфічних білків, що веде до повної або часткової вітамінної недостатності. Так, при вродженому дефекті дегідрофолатредуктази, що перетворює фолієву кислоту в її коферментну форму - тетрагідрофолієва кислота, фолієва кислота не всмоктується в організмі і не виконує свою роль, що клінічно проявляється анемією та іншою патологією [1].

Результат визначення алелей гена ферменту фолатного циклу не мав достовірної різниці між групами жінок і чоловіків: поліморфізм MTHFR по алелі Т був виявлений у 16(26,7%) спостережень: гомозиготний - у 6(10,0%), гетерозиготний - у 10(16,7%); серед чоловіків

відповідно - 7(23,3%), 2(6,7%), 5(16,7%).

Активність окислювально-відновних ферментів цитратного циклу впливає на цілу низку окислювально-відновних процесів у біологічних рідинах і тканинах організмів матері і плода.

Активність ферментів (ПВДГ, ЛДГ, СДГ) енергетичного обміну у крові вагітних у третьому (36-37 тижнів) триместрі, що отримували запропоновану профілактику, була збільшена: на 8% - ПВДГ, на 12,3% - СДГ та знижена на 10,7% - ЛДГ порівняно з показниками групи II. При СЗРП було зниження активності ПВДГ на 11,4%, СДГ - на 8,2% та підвищення ЛДГ на 18,9%. У тканинах плацент плодів жінок з СЗРП (групи II) була знижена активність ПВДГ на 48,8%, СДГ на 28,0% ( $p < 0,05$ ).

У тканинах хоріона ембріона раннього викидня, аборту, що не відбувся макроскопічно виявлено дрібноосередковану анемію тканин, наявність поодиноких ішемічних інфарктів, багаточисельні петрифікати; гістологічно виявлено виразні гемодинамічні порушення у вигляді нерівномірного повнокрів'я судин ворсин більше у центральній частині, фібриноід у міжворсинчастому просторі з фіброзом строми, ділянками петрифікації, потовщення стінок судин, облітерація їх просвіту, пониження васкуляризації термінальних ворсин, поля аваскулярних ворсин, ділянки незрілих термінальних ворсин. Морфологічна картина плаценти плодів з СЗРП макроскопічно характеризувалась наявністю великої кількості осередків петрифікатів, анемічних ділянок, ішемічних інфарктів по периферії. Мікроскопічно виявлено гіповаскулярні ворсини, дифузну і осередковану анемію, порушення дозрівання ворсин хоріона.

Гемодинамічні порушення проявляються в дифузній або осередкованій анемії, наявності ішемічних інфарктів, порушенні дозрівання ворсин хоріона та їх васкуляризації, що призводить до розвитку первинної плацентарної недостатності, дисфункції плаценти. При клінічно обтяженому перебігу вагітності відбувається складна перебудова функціональної морфології плаценти, яка носить динамічний характер і відбиває ступінь дезорганізації структурних елементів плаценти, рівень спроможності компенсаторно-приспосувальних про-

цесів.

Ефективність запропонованого алгоритму полягала у достовірно зниженій частоті та тяжкості ( $p < 0,05$ ) гестаційних ускладнень у групі I відносно групи II: ранній токсикоз (легкого, середнього, важкого ступеня) - на 20,0%; синдром загрози раннього викидня - на 33,0%; аборт, що не відбувся - на 3,3%; мимовільний викидень - на 6,7%; синдром загрози пізнього викидня - на 36,7%; пізній викидень - на 3,3%; первинна плацентарна недостатність - на 16,7%; вторинна дисфункція плаценти - на 36,7%; антенатальний дистрес плода - на 36,7%; передчасні пологи - на 3,3%; плацентарна недостатність і СЗРП - на 3,3%; ускладнення в пологах: гіпотонічна кровотеча - на 6,7%; інтранатальний дистрес плода - на 13,3%.

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Профілактику гестаційних ускладнень, перинатальної патології, в тому числі вроджених вад розвитку, доцільно розпочинати не менш ніж за 3-4 місяці до запліднення, що дає можливість оцінити преморбідний фон організмів майбутніх батьків, визначити та провести патогенетично обґрунтовану диференційовану індивідуалізовану комплексну етапну повноцінну корекцію порушень метаболічних процесів, враховуючи можливе спадкове порушення активності специфічних ферментів.

2. Ефективність прекоцепційної профілактики гестаційних ускладнень залежить як від своєчасної оцінки вихідного стану організму майбутніх батьків, так і корекції вмісту вітамінів в організмі, що сприяє стабілізації окисно-відновних процесів, фолатного циклу, збалансованому обміну макро-, мікроелементів під контролем вихідного та динаміці спостереження рівнів указаних речовин. Найбільш сучасним препаратом вибору для корекції вмісту вітамінів, макро-, мікроелементів, амінокислот є вітамінний комплекс Наталкер I-II.

Перспективами подальших розробок буде визначення вмісту фолатів в еритроцитах крові матері, новонародженої дитини.

## Список посилань

1. Баранов, В. С. (Ред.). (2009). *Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины*. Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л. Взято с <http://www.booksmed.com/mikrobiologiya/2987-geneticheskij-pasport-osnova-individualnoy-i-prediktivnoy-mediciny-baranov.html>.
2. Міщенко, В. П. (1998). *Плацентарна недостатність в умовах сучасної екологічної ситуації (діагностика, профілактика та лікування)*. (Дис. докт. мед. наук). Одеський державний медичний університет, Одеса. Взято з <http://www.lib.ua-ru.net/diss/cont/37420.html>.
3. Міщенко, В. П., Руденко, І. В., Запорожченко, М.Б. & Лавриненко, Г. Л. (2017). Особливості прегравідарної підготовки жінок різних національностей. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 1 (19), 105-110. Взято з [http://nbuv.gov.ua/UJRN/appatg\\_2017\\_1\\_24](http://nbuv.gov.ua/UJRN/appatg_2017_1_24).

4. Руденко, І. В. (2010). *Прогнозування та профілактика природжених вад розвитку у дітей у сучасних екологічних умовах*. (Дис. докт. мед. наук). Одеський державний медичний університет, Одеса.

## References

1. Baranov, V. S. (Red.). (2009). *Geneticheskij pasport - osnova individualnoj i prediktivnoj mediciny*. [The genetic passport is the basis of individual and predictive medicine]. Sankt-Peterburg: Izd-vo N-L - St. Petersburg: Publishing House of N-L. Retrieved from <http://www.booksmed.com/mikrobiologiya/2987-geneticheskij-pasport-osnova-individualnoy-i-prediktivnoy-mediciny-baranov.html>.
2. Mishchenko, V. P. (1998). *Platsentarna nedostatnist v umovakh suchasnoj ekolohichnoj sytuatsii (diahnostyka, profilaktyka ta likuvannia)*. [Placental insufficiency in the conditions of a



- modern ecological situation (diagnostics, prevention and treatment)*]. (Dys. dokt. med. nauk). Odeskyi derzhavnyi medychnyi universytet, Odesa - Odessa State Medical University, Odesa. Retrieved from <http://www.lib.ua-ru.net/diss/cont/37420.html>.
3. Mishchenko, V. P., Rudenko, I. V., Zaporozhchenko, M.B. & Lavrynenko, H. L. (2017). Osoblyvosti prehravidarnoi pidhotovky zhinok riznykh natsionalnostei. [Peculiarities of pre-glad preparation of women of different nationalities]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii - Actual questions of pediatrics, obstetrics and gynecology*, 1 (19), 105-110. Взято з [http://nbuv.gov.ua/UJRN/appatg\\_2017\\_1\\_24](http://nbuv.gov.ua/UJRN/appatg_2017_1_24).
4. Rudenko, I. V. (2010). *Prohnozuvannia ta profilaktyka pryrodzhennykh vad rozvytku u ditei u suchasnykh ekolohichnykh umovakh. [Prediction and prevention of birth defects in children in modern environmental conditions]*. (Dys. dokt. med. nauk). Odeskyi derzhavnyi medychnyi universytet, Odesa - Odessa State Medical University, Odesa.

**Мищенко В.П., Руденко І.В., Голубенко М.Ю., Стамова Н.А.**

#### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕКОНЦЕПЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПУТЕМ ПРИМЕНЕНИЯ ФОЛАТОВ**

**Резюме.** Преконцепционная профилактика является составляющей предиктивной медицины, предупреждает возникновение гестационных осложнений, перинатальной патологии, в том числе врожденных пороков развития (ВПР). Обследовано 30 пациенток и их мужей, которые прошли прекоцепционную подготовку (ПП) за 3 месяца до оплодотворения и 30 беременных женщин, обратившихся для постановки на диспансерный учет. Профилактику гестационных осложнений, перинатальной патологии, в том числе ВПР целесообразно начинать не менее чем за 3 - 4 месяца до оплодотворения. Такой подход дает возможность оценить преморбидный фон организмов будущих родителей, определить и провести патогенетически обоснованную дифференцированную индивидуализированную комплексную этапную полноценную коррекцию дисбаланса метаболических процессов, учитывая возможное наследственное нарушение активности специфических ферментов. Эффективность ПП гестационных осложнений зависит как от своевременной оценки исходного состояния организма будущих родителей, так и коррекции содержания витаминов в организме, что способствует стабилизации окислительно-восстановительных процессов, фолатного цикла, сбалансированному обмену макро-, микроэлементов под контролем исходного и динамике наблюдения уровней указанных веществ. Наиболее современным препаратом выбора для коррекции содержания витаминов, макро-, микроэлементов, аминокислот является витаминный комплекс Наталкер I - II.

**Ключевые слова:** Преконцепционная профилактика, гестационные осложнения, фолаты.

**Mishchenko V.P., Rudenko I.V., Golubenko M.Yu., Stamova N.A.**

#### **EFFECTIVENESS OF PRECONCEPTIONAL PREVENTION OF GESTATIONAL COMPLICATIONS BY USING FOLATES**

**Annotation.** Preconceptional prophylaxis is a component of medicine, prevents occurrence of gestational complications, perinatal pathology, including congenital malformations. 30 patients and their husbands were examined who underwent preconception training 3 months prior to fertilization and 30 women without preconception training were examined. Preventing gestational complications, perinatal pathology, including congenital malformations, is advisable to begin at least 3 to 4 months before fertilization. This makes it possible to evaluate the premorbid background of the organisms of future parents, to determine and conduct a pathogenetically substantiated differentiated individualized complex stage full-fledged correction of metabolic disorders, taking into account the possible hereditary disruption of the activity of specific enzymes. The effectiveness of preconception prophylaxis of gestational complications depends both on the timely evaluation of the initial state of the organism of future parents and on the correction of the vitamin content in the body, which contributes to the stabilization of oxidation-reduction processes, folate cycle, balanced exchange of macro- and microelements under the control of the initial and the dynamics of monitoring the levels of these substances. The most modern drug of choice for the correction of the content of vitamins, macro-, microelements, amino acids is the vitamin complex Natalker I-II.

**Keywords:** preconception prevention, gestational complications, folates.

---

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-38

UDC: 616.36-003.826

## EFFICIENCY OF TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS COMBINED WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 USING THE S-ADENOSYLMETHIONIN

*Pavlovskiy S.A.*

Bogomolets National Medical University (13, T. Shevchenko blvd., Kyiv, Ukraine, 01601)

Відповідальний за листування:  
e-mail: ibolit@i.ua

Received 15 December 2017; Accepted 2 February 2018

**Annotation.** *Non-alcoholic fatty liver disease is an important cause of chronic liver damage in many countries and is growing rapidly in both adults and children due to obesity and diabetes type 2. Aim - investigate the effectiveness of complex treatment of patients for the course of NASH using S-adenosylmethionin on the background of basic therapy. The study included 25 patients with non-alcoholic steatohepatitis against type 2 diabetes, age on average (58.69±1.25) years. The control group comprised 15 healthy individuals. In order to identify the diagnosis, data from clinical and laboratory, biochemical and instrumental studies were fully integrated into account. Statistical processing of the results was carried out using Statistica 6. 1. In the group of patients with NASH before treatment, the stage I of hepatitis was observed in 15% of cases, the second - in 50%, the third in 35%. Lipid blood spectrum revealed high levels of low and very low density lipoprotein and low levels of high density lipoprotein. High levels of triglycerides among men and high thyroid test among women were determined. The results of the complex (with the inclusion of S-adenosylmethionine) treatment for patients with NASH showed a significant improvement in the subjective state of patients: reduced complaints of discomfort in the right hypochondrium, general weakness, nausea and dizziness. In the ultrasound study in the group of NASH, the redistribution of the number of patients in the side with the reduction of heavier stages of hepatitis was observed: the number of patients with stage I hepatitis was determined in 52.9% of cases (an increase of 3.5 times), stage II - in 24.9% (reduction in 2 times), the third stage - in 22,2% (reduction by 1,5 times). Among all patients, the cytolysis, mesenchymal-inflammatory syndrome, cytology, hemograms improved, and lipid and metabolic parameters were stabilized, confirming the positive membranotropic effect of S-adenosylmethionin on the membrane structures of hepatocytes and indicating anti-inflammatory, hepatoprotective and regenerative effects of the drug in the treatment of patients with steatohepatitis combined diabetes mellitus type 2.*

**Keywords:** *non-alcoholic steatohepatitis, diabetes mellitus type 2, S-adenosylmethionin, treatment.*

### Introduction

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an important cause of chronic liver damage in many countries and a rapidly growing public health crisis [11]. The frequency of NAFLD increases in both adults and children due to current obesity and type 2 diabetes epidemics [12]. Histologic fibrosis of the liver is recognized as the main predictor of the overall long-term outcome of NAFLD, including cardiovascular disease and mortality from liver disease [13]. The definition of prognosis and optimal treatment of patients with NAFLD and directed monitoring of the development of hepatocellular carcinoma is important here. Treatment of NASH in Ukraine is recommended in accordance with the "Unified Clinical Protocol for primary, secondary (specialized) medical care. Non-alcoholic steatohepatitis" (Order of the Ministry of Health of Ukraine dated November 06, 2014, No. 826). The diagnosis of NASH is based on the symptoms, the results of visualization (ultrasound of the liver), the results of laboratory and physical examination, with the fulfillment of all compulsory actions [10]. Researchers offer complex therapy taking into account the main pathogenic factors of NASH, which is increasingly combined with type 2 diabetes.

*The aim* is to study the effectiveness of complex treatment for patients with NASH combined with type 2 diabetes.

### Materials and methods

The study included 25 patients with steatohepatitis associated with type 2 diabetes (group 1). Patients belonged to middle-aged people - (58.69±1.25) years. All patients had normal body mass. The control group comprised 15 healthy individuals (group 2).

In order to identify the diagnosis of NAFLD complex the data of clinical, laboratory, biochemical and instrumental studies were taken into consideration, according to the standards of examination of patients with pathology of organs of the gastrointestinal tract. By the time of the examination, the patients did not receive treatment for NAFLD according to standard procedures. A mandatory diagnostic method was the implementation of an ultrasound study to determine the size of the particles of the liver.

The biochemical blood test included: determination of protein (total protein content, thymol test), lipid (total cholesterol, triglycerides, high, low and very low density lipoprotein), pigmentary metabolism (total bilirubin), enzyme (aspartate aminotransferase, AST), alanine aminotransferase, ALT), alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase (GGTP) and glucose levels in the onset blood; general blood test.

Treatment of NASH was carried out in accordance with the "Unified clinical protocol of primary, secondary

(specialized) medical aid. Non-alcoholic steatohepatitis" (Order of the Ministry of Health of Ukraine dated November 06, 2014, No. 826) [10]. The diagnosis of NASH was based on the symptoms, the results of visualization (ultrasound of the liver), the results of laboratory and physical examination. All required actions were completed.

Since diabetes type 2 is a risk factor for NASH treatment, these patients were aimed at preventing the development of fibrosis and cirrhosis. Patients with NAFLD are given appropriate recommendations for changing lifestyle and eating behavior. First of all, for the correction of NAFLD, a balanced diet is recommended: the number of proteins within the physiological norm (on average 1 g/kg of body weight); reducing the daily amount of fats to 70 g and carbohydrates, limiting the amount of calories (1200 kcal - for women and 1500 kcal - for men). In order to achieve efficiency, diet therapy was recommended to be strengthened by regular exercises, smoking and alcohol cessation [4].

According to a unified clinical protocol, the base therapy was administered with the inclusion of a metabolic drug with proven efficacy of one million, which contains active ingredients - vitamins B1, B6, B12 for 1 month. Since the opinion of scientists about the use of medicines is ambiguous, it is decided to adjust the treatment of patients with NASH complex of drugs that act on the pathogenetic factors of the disease. In order to influence the course of NASH, S-adenosylmethionine (heptal) was used for 8 weeks. S-adenosylmethionine is a lipotropic compound that is necessary for the formation of new cells in the body as a donor of labile methyl groups. It participates in the synthesis of mediators, promotes the utilization of neutral fat from the liver cells, normalizes lipid metabolism, prevents fibrosis and cirrhosis, positively affects the function of detoxification. At the same time, it improves the deposition of glucose in the form of glycogen and in the case of diabetes, it lowers blood levels, supporting the liver cells. In order to correct the glucose content in the blood, patients were prescribed diabetic (gliclazid) - an oral hypoglycaemic agent, a sulfonylureasic derivative that reduces blood glucose levels by stimulating insulin secretion by the B-cells of pancreatic Langerhans islets.

Statistical processing of the results was carried out using Statistica 6.1.

## Results. Discussions

The results of the treatment were evaluated according to the dynamics of the subjective and objective status of the patients. Typical complaints in patients before the treatment were general weakness, urination, fatigue, headaches, more than half of patients had high blood pressure, which was on average (144.91±1.99 / 89.84±1.50) mm Hg. Art. With the duration of the disease up to 5 years, common complaints were associated with bitterness in the mouth, abdominal discomfort, periodic pain in the right upper quadrant of the abdomen, associated with an increase in the liver that protruded from under the edges of the arc, averaged over

(2.45±0.24 cm). Among these patients, fluctuations of hyperglycemia were more frequent, with the incidence of 1-12 years (12 patients) these complaints were more pronounced. With an increase in the duration of the disease, complaints among patients became more.

The ultrasound investigation revealed signs of fatty liver dystrophy - steatohepatitis (distal contraction of the signal, diffuse hyperhegogenicity of the liver tissue, compared with the kidneys, and uncertainty of the contour of the vascular picture). The dimensions of the right lobe of the liver before treatment were (15.45±0.19) cm, left - (9.20±2.03) cm. When refining the ultrasonographic picture of the liver in group 1, by a combination of features (slight increase echogenicity, wall visualization veins of medium and large caliber) at NASH. In the stage of hepatosis, 15% of cases were observed, II - 50%, and the third - 35%.

The biochemical functional state of the liver remained satisfactory. Protein exchange was characterized by indicators in the reference limits of the indicator of healthy individuals: the protein content was (69,00±1,39) g/l. The patients showed the expressed signs of mesenchymal-inflammatory syndrome: on average, thymol index - (3.42±0.32) units. Timol index - (3.42±0.32) units; among men, on average - (1.70±0.32) units, among women - (3.89±0.64) units, so that women exhibit more pronounced signs of mesenchymal-inflammatory syndrome. The level of total cholesterol was (5,51±0,41) mmol/l, in men - (5,33±0,28) units, in women - (5,66±0,19) units, that is, near the upper limit of norm and these indicators differed little from each other.

The presence of cytolytic syndrome was confirmed by a significant increase in ALT activity - up to (1.41±0.05) mmol/hl and AST - up (1.63±0.06) mmol/hl. The level of alkaline phosphatase increased to (198.15±9.1) units/l, gammaglutamyltranspeptidase - to (97.18±3.56) units/l, as compared with the control group (p<0.05). That is, among patients with combined nonalcoholic fatty liver disease combined with diabetes type 2, deterioration of the functional state of the liver was observed, which is indicated by an increase in the activity of the indicator enzymes of transaminases and excretory enzymes [3].

The content of triglycerides, on average, exceeded the upper reference limit - (3.70±0.61) mmol/l. At the same time, the content of very low density lipoproteins was (1.38±0.11) mmol/l. The low density cholesterol content among these patients reached (3.14±0.23) mmol/L, and high density - (2.86±0.57) mmol/L, indicating the presence of dyslipidemia. The liver becomes the target organ and, according to many authors, hypertriglyceridemia is the first impetus to the development of non-alcoholic fatty liver disease [7, 6, 5].

With the application of integrated therapy with lipotropic drug, the results of treatment showed a significant improvement in the subjective state of patients. Thus, complaints of feeling discomfort in the right hypochondrium, general weakness, bitterness in the mouth, nausea and dizziness have diminished. The liver, acting from the edge of the arch, on the average, was (2.02±0.16) cm, which is

probably less than that of the treatment ( $p < 0.05$ ). In the ultrasound study in group 1, the number of patients with stage I hepatitis was determined in 52.9% of patients (an increase of 3.5 times), stage II - in 24.9% (decrease by 2 times), stage III - at 22.2% (reduction by 1.5 times), that is, there was a redistribution of the number of patients in the side with a decrease in heavier hepatoses, compared with the state of treatment. Blood pressure indicators decreased to  $(139.61 \pm 3.77 / 83.65 \pm 2.13)$  mm Hg. compared with the state of treatment ( $p < 0.05$ ).

Among all patients, the cytolysis, mesenchymal-inflammatory syndrome, cytology, hemogram, hemogram improved, lipid metabolism and lipid metabolism, which confirms the positive membranotropic effect of adenosine methionine on the membrane structures of hepatocytes and confirms the anti-inflammatory, hepatoprotective and regenerative effects of the drug.

Thus, the activity of ALT significantly decreased to  $(0.58 \pm 0.03)$   $\mu\text{mol/l}$ , AST  $(0.54 \pm 0.03)$   $\mu\text{mol/l}$ , alkaline phosphatase -  $(87.23 \pm 4.21)$  units/l, gammaglutamyl-transpeptidase - up to  $(56.12 \pm 2.06)$ , (the difference between pre and post treatment is probable,  $p < 0.05$ ). In previous studies, it was unequivocally proven that among the biochemical tests, the ALT index is a marker of NAFLD and can characterize the transformation of liver steatosis in NASH, and the combined increase in ALT and GGTP reflects the high activity of inflammation in the liver tissue [8] and can be used in non-invasive differential diagnosis steatohepatose and NASH [1].

The decrease in the manifestations of mesenchymal-inflammatory syndrome was demonstrated by a decrease in the thyme sample to  $(2.87 \pm 0.19)$  units ( $p < 0.05$ ).

The biochemical functional state of the liver remained satisfactory. Protein exchange was characterized by indicators in the reference limits of the indicator of healthy individuals: the protein content was  $(71,76 \pm 1,52)$  g/l. The level of total cholesterol reached  $(3.58 \pm 0.12)$   $\mu\text{mol/l}$ . The content of total bilirubin after treatment was  $(16.11 \pm 0.65)$   $\mu\text{mol/l}$ , before treatment  $(16.98 \pm 0.42)$  mmol/l ( $p > 0.05$ ). Similar results (normalization of the lipid profile of the blood, decrease in the level of cytolysis) were obtained by O.Ya. Babak, E.A. Noodles [2] using a combination of ursodeoxycholic acid and ademethionin. To the same authors, there was a decrease in the level of the cytokine-18 in blood plasma, which testifies. in their opinion, about the reduction of apoptosis in the liver, the slowing down of the progression of the disease and its

transformation into NASH. Previously, I.M. Skrypnik [9], based on the results of an open multicentre prospective study DIREG\_L\_04443, established the relationship between NASH, primarily lipid metabolism and diabetes mellitus, with factors that influence the choice of NASH treatment, including the appointment of hepatoprotectors - essential phospholipids.

Significant changes were not detected in the hemogram scores. Thus, the hemoglobin content remained within the reference limits of the norm  $(138,86 \pm 2,20)$  g/l, before treatment  $(136,69 \pm 2,29)$  g/l, color index 0,9-1,0; the content of erythrocytes to treatment  $(4,5 \pm 0,15) \times 10^{12}/l$ , after -  $(4,68 \pm 0,08) \times 10^{12}/l$ ; the content of leukocytes is up to  $(6,37 \pm 0,23) \times 10^9/l$  and  $(5,22 \pm 0,12) \times 10^9/l$  after treatment. Changes in the leukocyte formula were insignificant.

The level of glucose in the blood, on average, was after treatment  $(7,72 \pm 0,84)$  mmol/l, against  $(9,95 \pm 0,91)$  mmol/l before treatment ( $p < 0.05$ ).

### Conclusions and prospects for further developments

1. In the group of patients with NASH the I stage of hepatitis was observed in 15% of cases, II - in 50%, III in 35%. The lipid profile of the blood revealed high levels of low density lipoprotein and very low density and low levels of high density lipoprotein. High levels of triglycerides in men have been determined and high rates of thyme test in women.

2. Results of the complex (with the inclusion of S-adenosylmethionine) treatment for patients with NASH showed a significant improvement in the subjective state of patients, decreased complaints of a sense of discomfort in the right hypochondrium, general weakness, nausea and dizziness. In the ultrasound study in the NASH group there was a redistribution of the number of patients in the direction of reducing the heavier stages of hepatitis.

3. In all patients, the cytolysis, mesenchymal-inflammatory syndrome, cytology, hemograms improved, and lipid and metabolic parameters were stabilized, confirming the positive membranotropic effect of adenosine methionin on the membrane structures of hepatocytes and indicating anti-inflammatory, hepatoprotective and regenerative effects of the drug.

In the future, further studies are planned to study the indicators of the functional state of the liver and the possibility of its correction in patients with non-alcoholic fatty liver disease, combined with diabetes II type, with the use of integrated treatment regimens.

### References

- Arablinskij, A. V. & Chechenov, M. H. (2007). K voprosu o neinvazivnoj diagnostike zhirovogo gepatoza pri nealkogolnom steatohepatite. [On the issue of noninvasive diagnostics of fatty hepatitis in non-alcoholic steatohepatitis]. *Radiologiya-praktika - Practice Radiology*, 4, 16-32. Vzyato s <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-o-sposobstvuyuschih-faktorah-mehanizmah-razvitiya-i-lechenii-zhirovogo-gepatosa>.
- Babak, O. Ya., & Lapshina, E. A. (2016). Lechebnaya taktika u pacientov s nealkogolnoj zhirovoj boleznju pecheni s uchetom urovnya citokeratina-18 v plazme krovi. [Therapeutic tactics in patients with non-alcoholic fatty liver disease, taking into account the level of cytokeratin-18 in plasma]. *Suchasna gastroenterolohiia - Modern gastroenterology*, 2 (88), 15-20. Vzyato s [http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro\\_2016\\_2\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2016_2_4).
- Vlasenko, A. V. (2013). Vplyv nealkoholnoi zhirovoi khvoroby pechinky v poiednanni z metabolichnym syndromom na perebih tsukrovoho diabetu. [Influence of non-alcoholic fatty liver disease combined with metabolic syndrome on the course of diabetes mellitus]. *Suchasna gastroenterolohiia - Modern gastroenterology*, 3 (71), 14-20. Vziato z [http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro\\_2013\\_3\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2013_3_4).

4. Dynnyk, N. V., Svintsitskiy, A. S., Soloviova, H. A., & Bohomaz, V. M. (2016). Metod modyfikatsii sposobu zhyttia v patsientiv iz nealkoholnoi zhyrovoiu khvoroboiu pechinky. [Method of lifestyle modification in patients with nonalcoholic fatty liver disease]. *Praktykuiuchy likar - Practitioner*, 5, 6-8. Vziato z <https://oberig.ua/media/files/Hepatology2.pdf>.
5. Ivashkin, V. T. (Red.). (2015). *Diagnostika i lechenie nealkogolnoj zhirovoy bolezni pecheni (metodicheskie rekomendatsii dlya vrachej)*. [Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease]. Moskva: (b.i.) - Moscow: (w.h.p.). Vzyato s <https://www.rsls.ru/files/Guidelines-RSLs-NASH-2015-09-21.pdf>.
6. Mamaev, S. N. & Bagomedova, N. V. (2007). Citokinovaya sistema pri nealkogolnom gepatite. [Cytokine system with non-alcoholic hepatitis]. *RZhGGK*, 4, 35-39. Vzyato s [http://www.gastro-j.ru/files/s6\\_1306313136.pdf](http://www.gastro-j.ru/files/s6_1306313136.pdf).
7. Podymova, S. D. (2006). Zhirovoj gepatoz. Nealkogolnyj steatogepatit (evolyuciya predstavlenij o kliniko-morfologicheskikh osobennostyah, prognoze, lechenii). [Non-alcoholic steatohepatitis (evolution of ideas about clinical and morphological features, prognosis, treatment)]. *Terapevticheskij arhiv - Therapeutic archive*, 4, 32-38.
8. Rojtbberg, G. E., Lazebnik, L. B., Zvenigorodskaya, L. A., Sharhun, O. O., Ushakova, T. I., & Platonova, O. E. (2013). Neinvazivnye metody v diagnostike steatoza i fibroza pri nealkogolnoj zhirovoy bolezni. [Non-invasive methods in the diagnosis of steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease]. *Eksperymental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya - Experimental and clinical gastroenterology*, 7, 3-7. Vzyato s <https://cyberleninka.ru/article/n/neinvazivnye-metody-v-diagnostike-steatoza-i-fibroza-pri-nealkogolnoj-zhirovoy-bolezni-pecheni>.
9. Skripnik, I. N. (2013). Ocenka terapevticheskikh podhodov k lecheniyu nealkogolnogo steatogepatita v Ukraine i ego vzaimosvyaz s faktorami riska: rezul'taty otkrytogo multicentrovogo prospektivnogo issledovaniya DIREG\_L\_04443. [Evaluation of therapeutic approaches to the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in Ukraine and its relationship with risk factors: results of open multicentre prospective study DIREG\_L\_04443]. *Suchasna gastroenterologiya - Modern gastroenterology*, 2 (70), 64-71. Vzyato s [http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro\\_2013\\_2\\_13](http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2013_2_13).
10. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy 06 lystopada 2014 roku № 826. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Nealkoholnyi steatohepatyt. [Order of the Ministry of Health of Ukraine November 06, 2014 № 826. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical aid. Non-alcoholic steatohepatitis]. Vziato z [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014\\_826Gepatyty/2014\\_826\\_YKPMd\\_NSTPT.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_826Gepatyty/2014_826_YKPMd_NSTPT.pdf).
11. Lee, M. S., Bae, J. M., Joo, S. K., Woo, H., Lee, D. H., Jung, Y. J. ... Kim, W. (2017). Prospective comparison among transient elastography, supersonic shear imaging, and ARFI imaging for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*, 12 (11), e0188321. doi: 10.1371/journal.pone.0188321.
12. Sweet, P. H., Khoo, T. & Nguyen, S. (2017). Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Prim Care*, 44 (4), 599-607. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.003.
13. Vilar-Gomez, E. & Chalasani, N. (2017). Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol.*, 68 (2), 305-315. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.013.
14. неинвазивной диагностике жирового гепатоза при неалкогольном стеатогепатите. *Радиология-практика*, 4, 16-32. Взято с <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-o-sposobstvuyuschih-faktorah-mehanizmah-razvitiya-i-lechenii-zhirovogo-gepatosa>.
15. Бабак, О. Я., & Лапшина, Е. А. (2016). Лечебная тактика у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с учетом уровня цитокератина-18 в плазме крови. *Сучасна гастроентерологія*, 2 (88), 15-20. Взято с [http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro\\_2016\\_2\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2016_2_4).
16. Власенко, А. В. (2013). Вплив неалкогольної жирової хвороби печінки в поєднанні з метаболічним синдромом на перебіг цукрового діабету. *Сучасна гастроентерологія*, 3 (71), 14-20. Взято з [http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro\\_2013\\_3\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2013_3_4).
17. Динник, Н. В., Свінціцький, А. С., Соловйова, Г. А., & Богомаз, В. М. (2016). Метод модифікації способу життя в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки. *Практикуючий лікар*, 5, 6-8. Взято з <https://oberig.ua/media/files/Hepatology2.pdf>.
18. Ивашкин, В. Т. (Ред.). (2015). *Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (методические рекомендации для врачей)*. Москва: (б.и.). Взято с <https://www.rsls.ru/files/Guidelines-RSLs-NASH-2015-09-21.pdf>.
19. Маммаев, С. Н. & Багомедова, Н. В. (2007). Цитокиновая система при неалкогольном гепатите. *РЖГК*, 4, 35-39. Взято с [http://www.gastro-j.ru/files/s6\\_1306313136.pdf](http://www.gastro-j.ru/files/s6_1306313136.pdf).
20. Подымова, С. Д. (2006). Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинико-морфологических особенностях, прогнозе, лечении). *Терапевтический архив*, 4, 32-38.
21. Ройтберг, Г. Е., Лазебник, Л. Б., Звенигородская, Л. А., Шархун, О. О., Ушакова, Т. И., & Платонова, О. Е. (2013). Неинвазивные методы в диагностике стеатоза и фиброза при неалкогольной жировой болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 7, 3-7. Взято с <https://cyberleninka.ru/article/n/neinvazivnye-metody-v-diagnostike-steatoza-i-fibroza-pri-nealkogolnoj-zhirovoy-bolezni-pecheni>.
22. Скрипник, И. Н. (2013). Оценка терапевтических подходов к лечению неалкогольного стеатогепатита в Украине и его взаимосвязь с факторами риска: результаты открытого мультицентрового проспективного исследования DIREG\_L\_04443. *Сучасна гастроентерологія*, 2 (70), 64-71. Взято с [http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro\\_2013\\_2\\_13](http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2013_2_13).
23. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 06 листопада 2014 року № 826. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Неалкогольний стеатогепатит. Взято з [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014\\_826Gepatyty/2014\\_826\\_YKPMd\\_NSTPT.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_826Gepatyty/2014_826_YKPMd_NSTPT.pdf).
24. Lee, M. S., Bae, J. M., Joo, S. K., Woo, H., Lee, D. H., Jung, Y. J. ... Kim, W. (2017). Prospective comparison among transient elastography, supersonic shear imaging, and ARFI imaging for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One*, 12 (11), e0188321. doi: 10.1371/journal.pone.0188321.
25. Sweet, P. H., Khoo, T. & Nguyen, S. (2017). Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Prim Care*, 44 (4), 599-607. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.003.
26. Vilar-Gomez, E. & Chalasani, N. (2017). Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol.*, 68 (2), 305-315. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.013.

#### Список посилань

1. Араблинский, А. В. & Чеченов, М. Х. (2007). К вопросу о

**Павловський С.А.**

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ, ПОЄДНАНИЙ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ S-АДЕНОЗИЛМЕТІОНІНОМ**

**Анотація.** Неалкогольна жирова хвороба печінки є важливою причиною хронічного пошкодження печінки в багатьох країнах і швидко зростає як у дорослих, так і у дітей, через фактори ожиріння та діабет 2 типу. Мета - вивчити ефективність комплексного лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) при використанні s-аденозилметіоніну на тлі базової терапії. У дослідження включено 25 хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі цукрового діабету 2 типу середнім віком  $58,69 \pm 1,25$  років. Група контролю становила 15 здорових осіб. Для ідентифікації діагнозу комплексно враховували дані клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних досліджень. Статистична обробка результатів була проведена за допомогою Statistica 6.1. У групі хворих на НАСГ до лікування I стадію гепатозу спостерігали в 15% випадків, II - у 50%, III - у 35%. Ліпідний спектр крові виявив високі показники рівня ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності та низький рівень ліпопротеїдів високої щільності, визначено великий вміст тригліцеридів у чоловіків і високий показник тимолової проби у жінок. Результати комплексного (із включенням s-аденозилметіоніну) лікування хворих на НАСГ показали значне поліпшення суб'єктивного стану хворих: зменшилися скарги на відчуття дискомфорту в правій підреберній ділянці, загальна слабкість, нудота та запаморочення. За результатами ультразвукового дослідження встановлено, що у групі НАСГ зменшилась кількість хворих з більш важкими стадіями гепатозу: кількість хворих із I стадією гепатозу визначена в 52,9% хворих (збільшення в 3,5 рази), II стадія - у 24,9% (зменшення в 2 рази), III стадія - у 22,2% (зменшення в 1,5 рази). У всіх хворих достовірно зменшилися показники цитолізу, мезенхімно-запального синдрому, покращилися показники гемограми, стабілізувалися показники білкового та ліпідного обміну, що підтверджує позитивну мембранотропну дію аденозинметіоніну на мембранні структури гепатоцитів і засвідчує протизапальну, гепатопротекторну та регенераторну дію препарату в лікуванні хворих на стеатогепатит, поєднаний з цукровим діабетом 2 типу.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет, аденозилметіонін, лікування.

**Павловский С.А.**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ, СОЧЕТАННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА S-АДЕНОЗИЛМЕТИОНИНОМ**

**Аннотация.** Неалкогольная жировая болезнь печени является важной причиной хронического повреждения печени во многих странах и быстро растет как у взрослых, так и у детей из-за факторов ожирения и диабета 2 типа. Цель - изучить эффективность комплексного лечения больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) при использовании s-аденозилметионина на фоне базовой терапии. В исследование включено 25 больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне сахарного диабета 2 типа со средним возрастом  $58,69 \pm 1,25$  лет. Группа контроля составила 15 здоровых лиц. Для идентификации диагноза комплексно учитывали данные клинико-лабораторных, биохимических и инструментальных исследований. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием Statistica 6.1. В группе больных НАСГ до лечения I стадию гепатоза наблюдали в 15% случаев, II - у 50%, III - у 35%. Липидный спектр крови обнаружил высокие показатели уровня липопротеидов низкой и очень низкой плотности и низкий уровень липопротеидов высокой плотности, установлены большое содержание триглицеридов у мужчин и высокий показатель тимоловой пробы у женщин. Результаты комплексного (с включением s-аденозилметионина) лечения больных НАСГ показали значительное улучшение субъективного состояния больных: уменьшились жалобы на чувство дискомфорта в правой подреберной области, общая слабость, тошнота и головокружение. По результатам ультразвукового исследования установлено, что в группе НАСГ уменьшилось количество больных с более тяжелыми стадиями гепатоза: количество больных с I стадией гепатоза определена в 52,9% больных (увеличение в 3,5 раза), II стадия - в 24,9% (уменьшение в 2 раза), III стадия - в 22,2% (уменьшение в 1,5 раза). У всех больных достоверно уменьшились показатели цитолиза, мезенхимно-воспалительного синдрома, улучшились показатели гемограммы, стабилизировались показатели белкового и липидного обмена, что подтверждает положительное мембранотропное действие аденозинметионина на мембранные структуры гепатоцитов и свидетельствует о противовоспалительном, гепатопротекторном и регенераторном действии препарата в лечении больных стеатогепатитом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет, аденозилметионин, лечение.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-39

УДК: 615.8:612.67

## ДИНАМІКА ГОРМОНАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТОК З КЛІМАКТЕРИЧНИМ СИНДРОМОМ НА ТЛІ ГІПОТИРЕОЗУ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПРЕПАРАТІВ КЛІМАКТ-ХЕЛЬ ТА МУЛІМЕН

Павловська М.О.

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця (бульвар Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601)

Відповідальний за листування:  
e-mail: marynatrnk@gmail.com

Статтю отримано 9 січня 2018 р.; прийнято до друку 20 лютого 2018 р.

**Анотація.** При гіпотиреозі клімактеричний синдром має схильність до раннього початку і затяжного перебігу і проявляється в середній і важкій формах з переважанням в клінічній картині психоемоційних і обмінно-ендокринних розладів. Мета роботи - порівняти ефективність комплексного лікування клімактеричного синдрому із супутнім гіпотиреозом, шляхом аналізу гормональних показників до та після комплексної терапії з використанням антигомотоксикологічної терапії. Для її досягнення хворих розділено на дві групи: жінки, які отримували тільки базову терапію згідно з Національним консенсусом щодо ведення пацієнток у клімактерії (далі - базова терапія, група 1) та пацієнтки, які окрім базової терапії отримували терапію антигомотоксикологічними препаратами (група 2). Проаналізувавши показники пацієнток із клімактеричним синдромом та супутнім гіпотиреозом після проведених двох курсів терапії, встановлено тенденцію до зниження показника ІРІ в обох групах, та все ж таки нормального рівня не вдалося досягти жодній із груп. Кальцитріол збільшився у двох групах спостереження, при цьому у жодній групі показник не досягнув нормальних значень. Зниження фолікулостимулюючого гормону спостерігалось в обох групах та тільки 1-й групі вдалося наблизитися до нормальних значень після двох курсів лікування. Зменшення показника естрадіолу спостерігалось в обох групах пацієнток, але достовірно його значення знижувалося в пацієнток 1-ої групи. Під впливом лікування згідно з протоколів в першій групі достовірно зменшився ТТГ, досягнувши нормативних показників після другого курсу лікування. При оцінці загальної ефективності лікування виявилось, що при використанні базової терапії ефективність складала 63,3%, при використанні комплексного лікування із використанням антигомотоксикологічних препаратів - 55,5%.

**Ключові слова:** клімактеричний синдром, гіпотиреоз, гормональні показники, антигомотоксикологія.

### Вступ

Важливою особливістю порушень перебігу клімактеричного періоду в жінок у загальній лікарській практиці є їх тісний взаємозв'язок з ендокринними дисфункціями, передусім обумовлений віковим дефіцитом естрогенів і гіпотиреозом. Поширеність гіпотиреозу в загальній популяції складає близько 1% у чоловіків і 3-6% - у жінок. Проте, у жінок зрілого віку (після 50 років) поширеність гіпотиреозу значно зростає [2, 11].

При гіпотиреозі клімактеричний синдром має схильність до раннього початку і затяжного перебігу і проявляється в середній і важкій формах з переважанням в клінічній картині психоемоційних і обмінно-ендокринних розладів. Добре відомо, що тиреоїдним гормонам належить важлива роль у регуляції багатьох фізіологічних і клітинних функцій: особливо значною є роль тиреоїдних гормонів у періоди фізіологічної гормональної перебудови (пубертат, вагітність, клімактерій) [5, 6].

При обстеженні пацієнток пери- і менопаузального віку зі скаргами, характерними для клімактеричного синдрому без позначення в анамнезі на захворювання ендокринної системи, виявлена висока поширеність захворювань щитовидної залози (ЩЗ). За даними ряду

авторів, 40% жінок мають вузлові утворення і гіпотиреоз [4, 11]. При патологічному перебігу клімактеричного періоду таке поєднання може стати взаємнообтяжуючим чинником або маскувати клініку одного із захворювань [9].

Встановлено, що у жінок з гіпофункцією ЩЗ у 1,5 рази частіше спостерігається мено- і метрорагія (45,8%), менопауза у цих жінок настає у більше ранньому віці - 47,0±0,23 роки. При цьому клімактеричний синдром має схильність до раннього початку (45,2±0,19 роки) [13]. Оцінка ступеня тяжкості клімактеричного синдрому за даними індексу Куппермана свідчить про наявність клімактеричного синдрому середнього ступеню вираженості майже у кожній другій жінки з гіпотиреозом (43%), важку ступінь проявів спостерігають у 33,3% випадків, тоді як більше половини жінок без патології ЩЗ відмічають легкі симптоми клімактеричного синдрому. Частота найбільш характерних патологічних симптомів клімактеричного синдрому з урахуванням тиреоїдного статусу свідчить, що важкі форми проявів виявляють у 2,5 рази частіше [1]. Приливи жару, найбільш характерний симптом клімактеричного синдрому, зустрічаються у 50% жінок і не залежать від стану ЩЗ. Такі симптоми, як мерзлякуватість, паре-

стеїї і пітливість, частіше турбують жінок з гіпотиреозом. У них в 2 рази частіше відзначається схильність до депресії, зниження пам'яті і розлади настрою. Дермопатія, що проявляється у виді сухості шкірних покривів і слизових оболонок, випадання волосся і ламкість нігтів також є одним з поширених симптомів клімактеричного синдрому в жінок з гіпотиреозом [1].

Висока поширеність захворювань ЩЗ у жінок, фізіологічне зниження функції ЩЗ у клімактерії, а також більш важкий перебіг і ранній початок клімактеричного синдрому при патології ЩЗ вказують на необхідність ранньої діагностики і лікування тиреоїдної дисфункції. При виявленні гіпофункції ЩЗ у жінок з клімактеричним синдромом необхідною є адекватна корекція з призначенням тиреоїдних препаратів в індивідуально підібраних дозах [15]. Водночас, за даними ряду авторів, незважаючи на адекватну замісну терапію, ряд показників якості життя хворих залишаються зниженими, а у певного числа пацієнок, незважаючи на компенсацію, зберігаються скарги, характерні для гіпотиреозу і клімактеричного синдрому [8, 12]. З метою профілактики і лікування серцево-судинних захворювань, остеопорозу, корекції психоневрологічних, уrogenітальних та інших порушень у менопаузальному періоді застосовується замісна гормонотерапія. Замісна гормонотерапія не є неприпустимим втручанням у природний перебіг клімактерію, оскільки цей вид лікування як профілактично, так і терапевтично, впливає на вегетативні, гормональні та метаболічні відхилення від фізіологічного перебігу "перехідного" періоду і призводить до значного поліпшення самопочуття жінок. Крім того, вибір типу гормонотерапії визначається характером функціонального стану ЩЗ на момент призначення [9]. Слід відмітити, що у 43% випадках при замісній гормонотерапії спостерігаються побічні ефекти, що ускладнюють стан пацієнок [10, 14], що у свою чергу диктує необхідність пошуку нових, як медикаментозних, так і немедикаментозних методів відновного лікування. Використанням комплексних антигомотоксикологічних препаратів дозволяє попереджувати розвиток вікових змін в організмі, зменшити прояви клімактеричного синдрому і підвищити якість життя жінок [3].

*Мета роботи* - порівняти ефективність комплексного лікування клімактеричного синдрому із супутнім гіпотиреозом, шляхом аналізу гормональних показників до та після комплексної терапії з використанням антигомотоксикологічної терапії.

### Матеріали та методи

Обстежено 57 пацієнок віком 45-55 років із клімактеричним синдромом та супутнім гіпотиреозом. Тривалість гіпотиреозу - від 1 до 5 років, у середньому (3,8±0,4 роки). Пацієнтки отримували замісну терапію L-тироксинам.

Із метою порівняння ефективності обраного ліку-

вання, хворих розділено на дві групи.

У 1-й групі (30 пацієнок) із гіпотиреозом на фоні клімактеричного синдрому, які отримували тільки базову терапію згідно з Національним консенсусом щодо ведення пацієнок у клімактерії (далі - базова терапія).

До 2-гої групи увійшло 27 пацієнок, які окрім базової терапії отримували терапію антигомотоксикологічними препаратами (Клімакт-Хель (1 таблетка 3 рази/добу протягом двох місяців), Мулімен (10 крапель 3 рази/добу протягом двох місяців)).

Клінічне обстеження включало скарги хворих та анамнез захворювання; об'єктивні дані та гінекологічне обстеження. Також урахувалися дані амбулаторних та стаціонарних карт, виписки з історії хвороби, визначення біохімічних та гормональних показників крові, результати спеціальних методів обстеження.

Науковим обґрунтуванням вибору методів лікування даної категорії хворих, слугували дослідження, що показали ефективність призначення антигомотоксикологічних препаратів для лікування на ранніх етапах клімактеричного синдрому і, які позитивно впливають на якість життя жінки в наступні роки, зменшуючи симптоми клімактеричного синдрому та лікуючи судинні порушення.

Для аналізу адекватності комплексної терапії хворих із клімактеричним синдромом та супутнім гіпотиреозом використовували аналіз змін гормонального обстеження.

Дослідження гормонів проводили в спеціалізованих лабораторіях радіоімунного та імунохімічного аналізу. Використовували імуноферментні аналізатори "Multiscan" (Фінляндія), "ELECTRICS" швейцарської фірми "Hoffman la Roche" і стандартні комерційні тест набори: h PTH-c-k Cis (Франція), КТ-Вук-Mallinckrodt (Германія), D?-Bahlmann (Швейцарія), остеокальцин - Ostk-PR Cis (Франція), ТТГ - "TSH ILMA" - Immunotech (Фінляндія), IPI - "Ins-Cis" (Франція).

В якості нормативних показників при аналізі результатів лабораторних досліджень використовували стандарти біохімічних лабораторій.

Статистична обробка отриманих результатів здійснена в статистичному пакеті "STATISTICA 6.1" із використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

### Результати. Обговорення

Аналізуючи дані гормональних досліджень до лікування, спостерігаємо наступні показники: збільшення показника імунореактивного інсуліну плазми - норма (83,7±6,33) пмоль/л, який був достовірно вищим і становив (96,2±3,3) і (93,1±6,2) пмоль/л, відповідно. Кількість кальцитріолу виявилася нижчою за нормативний показник (30,9±1,15) нг/мл, і становила (20,8±2,5) і (21,4±2,1) нг/мл відповідно. Показники фолікулостимулюючого гормону та естрадіолу також відрізнялися. Так, ФСГ у хворих до лікування становив (56,5±5,2) і (58,3±4,2) мОд/мл, при нормі (55,1±2,63) мОд/мл.



**Таблиця 1.** Результати використання базової та комплексної терапії хворих із клімактеричним синдромом та супутнім гіпотиреозом.

Показник, норма	Групи			
	1 (n=30)		2 (n=27)	
	1 курс	2 курс	1 курс	2 курс
ІРІ плазми пмоль/л 83,7±6,33	96,2±3,3 92,4±4,4	93,2±3,8 89,4±3,2	93,1±6,2 90,2±1,7	91,1±2,4 87,4±3,2
Кальцитріол нг/мл 30,9±1,15	20,8±2,5 22,9±3,1	23,5±1,7 27,6±2,2	21,4±2,1 25,3±2,4	25,5±1,8 29,1±2,4
ФСГ мОд/мл 55,1±2,63	56,5±5,2 52,4±2,6	53,2±4,7 55,4±2,1	58,3±4,2 56,2±2,1	57,4±3,4 56,1±2,8
Естрадіол пг/мл 25,3±2,21	27,2±1,3 26,3±1,2	26,7±2,0 25,1±2,4	26,9±2,7 26,4±1,9	26,6±2,2 25,7±2,5
ПТГ пг/мл 38,1±2,9	26,9±2,3 26,3±2,9	26,6±1,8 30,5±2,8	25,7±2,9 26,2±2,1	26,1±2,5 28,4±2,4
ТТГ мОд/мл 1,7±0,13	3,5±0,01 2,7±0,03	2,8±0,05 1,7±0,02	3,2±0,04 2,5±0,02	2,4±0,06 2,0±0,03
Остеокальцин нг/мл 6,2±2,2	12,6±2,4 9,9±2,5	10,1±1,8 8,5±2,3	11,7±1,5 10,8±1,4	10,1±2,3 9,2±2,9

Естрадіол також мав відхилення від норми (25,3±2,21) пг/мл - (27,2±1,3) і (26,9±2,7) пг/мл, відповідно. Паратиреоїдний гормон був достовірно нижчий в обох групах (26,9±2,3) та (25,7±2,9) пг/мл, в порівнянні із нормою - 38,1±2,9 пг/мл. У хворих також спостерігалось збільшення показника тиреотропного гормону порівняно з нормою (1,7±0,13) мОд/мл, яке в 1-й групі склало - (3,5±0,01) мОд/мл, у другій - (3,2±0,04) мОд/мл. Аналогічні порушення спостерігалися в показниках Остеокальцитоніну, значення якого склали (12,6±2,4); (11,7±1,5) нг/мл, відповідно, при нормі (6,2±2,2) нг/мл.

Результати використання базової терапії та комплексної із включенням до лікування антигомотоксикологічних препаратів у хворих із клімактеричним синдромом та супутнім гіпотиреозом наведені в таблиці 1.

Проаналізувавши показники пацієнток із клімактеричним синдромом та супутнім гіпотиреозом після проведених двох курсів терапії, встановлено тенденцію до зниження показника ІРІ в обох групах, та все ж таки нормального рівня не вдалося досягти жодній із груп (89,4±3,2) та (87,4±3,2) пмоль/л, при нормі (83,7±6,33). Кальцитріол збільшився у двох групах спостереження, при цьому у жодній групі показник не досягнув нормальних значень. Кальцитріол після двох курсів лікування становив у першій групі (27,6±2,2), у другій (29,1±2,4) нг/мл. Зниження фолікулостимулюючого гормону спостерігалось в обох групах та тільки 1-й групі вдалося наблизитися до нормальних значень після двох курсів лікування - 55,4±2,1 мОд/мл, відпо-

відно у 2-й групі - 56,1±2,8 мОд/мл. Зменшення показника естрадіолу спостерігалось в обох групах пацієнток, але достовірно його значення знижувалося в пацієнток 1-ої групи - (25,1±2,4) пг/мл, проти (25,7±2,5) пг/мл. Тенденція до підвищення паратиреоїдного гормону, зафіксована у всіх групах спостереження, але нормального рівня не вдалося досягти жодній із груп (30,5±2,8) та (28,4±2,4) пг/мл. Під впливом лікування згідно з протоколів в першій групі достовірно зменшився ТТГ, досягнувши нормативних показників після другого курсу лікування. Не було виявлено значної динаміки вмісту остеокальцитоніну під впливом обох курсів лікування, що проводилися.

При оцінці загальної ефективності лікування виявилось, що при використанні базової терапії ефективність склала 63,3%, при використанні комплексного лікування із використанням антигомотоксикологічних препаратів - 55,5%. При цьому при використанні базової терапії у 26,7% хворих не призводило до об'єктивного поліпшення стану, а в 10% пацієнток спостерігалось деяке погіршення самопочуття. У групі пацієнток, яким призначали комплекс із антигомотоксикологічними препаратами кількість хворих, що закінчили курс лікування без динаміки незначно відрізнялася від першої групи, а саме 26%. Але кількість хворих із негативними результатами лікування була вищою 18,5%.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У ході обстеження хворих з клімактеричним синдромом та супутнім гіпотиреозом спостерігаємо відхилення від норми всіх досліджуваних гормональних показників крові до проведення двох курсів комплексної терапії.

2. При оцінці динаміки гормональних показників після двох курсів лікування виявили тенденцію до зниження показників до норми в обох групах лікування, проте у групі з використанням базової терапії показники більше наближувалися до нормативних показників.

3. Загальна ефективність базової терапії клімактеричного синдрому становила 63,3% досліджуваних жінок, при цьому у 26,7% хворих не було об'єктивного поліпшення стану, а в 10% пацієнток спостерігалось деяке погіршення стану.

4. Ефективність комплексного лікування із застосуванням антигомотоксикологічних препаратів була дещо нижча. Із 27 хворих, які отримували комплексне лікування, у 55,5% загальний стан та гормональні показники значно покращилися, у 26% загальний стан та показники не змінилися і у 18,5% хворих мали негативний результат лікування.

У ході подальших досліджень планується виявити додаткові ефективні методи корекції клімактеричного синдрому.

### Список посилань

- Гафурова, Ф. А. (2017). Особенности течения климактерического синдрома у женщин с гипофункцией щитовидной железы. *Анализ современных тенденций развития науки*, Материалы международной научно-практической конференции. Волгоград. Уфа: НИЦ АЭТЕРНА.
- Дерябина, Е. Г. & Башмакова, Н. В. (2012). *Щитовидная железа и менопауза*. Екатеринбург.
- Королевская, Л. И., Турова, Е. А. & Теняева, Е. А. (2009). Программы восстановительной медицины в коррекции проявлений климактерического синдрома и профилактики остеопороза. *Вестник восстановительной медицины*, 2, 88-90.
- Манухин, И. Б., Тумилович, Л. Г., Геворкян, М. А. & Манухина, Е. И. (2017). *Гинекологическая эндокринология: клинические лекции*. (4-е изд., перераб. и доп.). Москва: ГЭОТАР-Медиа.
- Серов, В. Н., Прилепская, В. Н. & Овсянникова, Т. В. (2017). *Гинекологическая эндокринология*. (6-е изд.). Москва: МЕДпресс-информ.
- Сметник, В. П. (Ред.). (2006). *Медицина, климактерия*. Москва: Литера.
- Хашаева, Т. Х. & Еседова, Э. (2001). Применение препарата Климен в лечении климактерических расстройств у женщин с эндемическим зобом. *Гинекология*, 3 (1), 14-7.
- Acar, B., Ozay, A. C., Ozay, O. E., Okyay, E., Sisman, A. R. & Ozaksoy, D. (2016). Evaluation of thyroid function status among postmenopausal women with and without osteoporosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 134 (1), 53-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.11.025.
- Badawy, A., State, O. & Sherief, S. (2007). Can thyroid dysfunction explicate severe menopausal symptoms? *J. Obstet. Gynaecol.*, 27 (5), 503-5.
- Ceresini, G., Milli, B., Morganti, S., Maggio, M., Bacchi-Modena, A., Sgarabotto, M. P. ... Valenti, G. Effect of estrogen therapy for 1 year on thyroid volume and thyroid nodules in postmenopausal women. *Menopause*. 2008 Mar-Apr;15(2):326-31. doi:10.1097/gme.0b013e318148b83e.
- Del Ghianda, S., Tonacchera, M. & Vitti, P. (2014). Thyroid and menopause. *Climacteric.*, 17 (3), 225-34. doi: 10.3109/13697137.2013.838554.
- Gietka-Czernel, M. (2017). The thyroid gland in postmenopausal women: physiology and diseases. *Prz Menopauzalny.*, 16 (2), 33-37. doi: 10.5114/pm.2017.68588.
- Hernández Valencia, M., Córdova Pérez, N., Zúrate, A., Basurto, L., Manuel Apolinar, L., Ruiz, M. ... Vargas, A. (2008). Hypothyroidism associated to menopause symptoms worsening change with thyroid substitution therapy. *Ginecol. Obstet. Mex.*, 76 (10), 571-5. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19062505>.
- Lambrinoudaki, I., Armeni, E., Rizos, D., Georgiopoulos, G., Kazani, M., Alexandrou, A. ... Stamatelopoulos, K. (2012). High normal thyroid-stimulating hormone is associated with arterial stiffness in healthy postmenopausal women. *J. Hypertens.*, 30 (3), 592-9. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834f5076.
- Pearce, E. N. (2007). Thyroid dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause Int.* 13 (1), 8-13. DOI: 10.1258/175404507780456746.
- shchitovidnoy zhelezy. [Features of climacteric syndrome in women with hypothyroidism of the thyroid gland]. *Analiz sovremennyh tendencij razvitiya nauki*, Materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii. Volgograd. Ufa: NIC AETERNA.
- Deryabina, E. G. & Bashmakova, N. V. (2012). *Shitovidnaya zheleza i menopauza. [Thyroid gland and menopause]*. Ekaterinburg.
- Korolevskaya, L. I., Turova, E. A. & Tenyaeva, E. A. (2009). Programmy vosstanovitelnoj mediciny v korrekcii proyavlenij klimaktericheskogo sindroma i profilaktiki osteoporoz. [Programs of restorative medicine in correction of manifestations of menopausal syndrome and prevention of osteoporosis]. *Vestnik vosstanovitelnoj mediciny - Bulletin of Restorative Medicine*, 2, 88-90.
- Manuhin, I. B., Tumilovich, L. G., Gevorkyan, M. A. & Manuhina, E. I. (2017). *Ginekologicheskaya endokrinologiya: klinicheskie lekci. [Gynecological endocrinology: clinical lectures]*. (4-e izd., pererab. i dop.). Moskva: GEOTAR-Media.
- Serov, V. N., Prilepskaya, V. N. & Ovsyannikova, T. V. (2017). *Ginekologicheskaya endokrinologiya. [Gynecological endocrinology]*. (6-e izd.). Moskva: MEDpress-inform.
- Smetnik, V. P. (Red.). (2006). *Medicina, klimakteriya. [Medicine, menopause]*. Moskva: Litera.
- Hashaeva, T. H. & Esedova, E. (2001). Primenenie preparata Klimen v lechenii klimaktericheskikh rasstrojstv u zhenshin s endemicheskim zobom. [The use of the drug Klimen in the treatment of climacteric disorders in women with endemic goiter]. *Ginekologiya - Gynecology*, 3 (1), 14-7.
- Acar, B., Ozay, A. C., Ozay, O. E., Okyay, E., Sisman, A. R. & Ozaksoy, D. (2016). Evaluation of thyroid function status among postmenopausal women with and without osteoporosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 134 (1), 53-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.11.025.
- Badawy, A., State, O. & Sherief, S. (2007). Can thyroid dysfunction explicate severe menopausal symptoms? *J. Obstet. Gynaecol.*, 27 (5), 503-5.
- Ceresini, G., Milli, B., Morganti, S., Maggio, M., Bacchi-Modena, A., Sgarabotto, M. P. ... Valenti, G. Effect of estrogen therapy for 1 year on thyroid volume and thyroid nodules in postmenopausal women. *Menopause*. 2008 Mar-Apr;15(2):326-31. DOI:10.1097/gme.0b013e318148b83e.
- Del Ghianda, S., Tonacchera, M. & Vitti, P. (2014). Thyroid and menopause. *Climacteric.*, 17 (3), 225-34. doi: 10.3109/13697137.2013.838554.
- Gietka-Czernel, M. (2017). The thyroid gland in postmenopausal women: physiology and diseases. *Prz Menopauzalny.*, 16 (2), 33-37. doi: 10.5114/pm.2017.68588.
- Hernández Valencia, M., Córdova Pérez, N., Zúrate, A., Basurto, L., Manuel Apolinar, L., Ruiz, M. ... Vargas, A. (2008). Hypothyroidism associated to menopause symptoms worsening change with thyroid substitution therapy. *Ginecol. Obstet. Mex.*, 76 (10), 571-5. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19062505>.
- Lambrinoudaki, I., Armeni, E., Rizos, D., Georgiopoulos, G., Kazani, M., Alexandrou, A. ... Stamatelopoulos, K. (2012). High normal thyroid-stimulating hormone is associated with arterial stiffness in healthy postmenopausal women. *J. Hypertens.*, 30 (3), 592-9. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834f5076.
- Pearce, E. N. (2007). Thyroid dysfunction in perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause Int.* 13 (1), 8-13. DOI: 10.1258/175404507780456746.

### References

- Gafurova, F. A. (2017). Osobennosti techeniya klimaktericheskogo sindroma u zhenshchin s gipofunktsiyey

---

**Павловская М.А.**

**ДИНАМИКА ГОРМОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОК С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТОВ КЛИМАКТ-ХЕЛЬ И МУЛИМЕН**

**Аннотация.** При гипотиреозе климактерический синдром имеет склонность к раннему началу и затяжному течению и проявляется в средней и тяжелой формах с преобладанием в клинической картине психозомоциональных и обменно-эндокринных расстройств. Цель работы - сравнить эффективность комплексного лечения климактерического синдрома с сопутствующим гипотиреозом, путем анализа гормональных показателей до и после комплексной терапии с использованием антигомотоксикологической терапии. Для её достижения больные разделили на две группы: женщины, получали только базовую терапию согласно Национальному консенсусом по ведению пациенток в климактерии (далее - базовая терапия, группа 1) и пациентки, кроме базовой терапии получали терапию антигомотоксикологическими препаратами (группа 2). Проанализировав показатели пациенток с климактерическим синдромом и сопутствующим гипотиреозом после проведенных двух курсов терапии, установлена тенденция к снижению показателя ИРИ в обеих группах, но все же нормального уровня не удалось достичь ни одной из групп. Кальцитриол увеличился в двух группах наблюдения, при этом в одной группе показатель не достиг нормальных значений. Снижение фолликулостимулирующего гормона наблюдалось в обеих группах и только 1-ой группе удалось приблизиться к нормальным значениям после двух курсов лечения. Уменьшение показателя эстрадиола наблюдалось в обеих группах пациентов, но достоверно его значение снижалось у пациенток первой группы. Под влиянием лечения согласно протоколов в первой группе достоверно уменьшился ТТГ, достигнув нормативных показателей после второго курса лечения. При оценке общей эффективности лечения оказалось, что при использовании базовой терапии эффективность составила 63,3%, при использовании комплексного лечения с использованием антигомотоксикологических препаратов - 55,5%.

**Ключевые слова:** климактерический синдром, гипотиреоз, гормональные показатели, антигомотоксикология.

**Pavlovska M.**

**DYNAMICS OF HORMONAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CLIMACTERIC SYNDROME IN THE CONTEXT OF HYPOTHYROIDISM UNDER THE INFLUENCE OF COMPLEX THERAPY WITH CLIMACT-HEL AND MULIMEN**

**Annotation.** In hypothyroidism, the climacteric syndrome has a tendency to an early start and a protracted course and manifests itself in the middle and severe forms with a predominance in the clinical picture of psychoemotional and metabolic-endocrine disorders. The purpose of the work is to compare the effectiveness of complex treatment of climacteric syndrome with concomitant hypothyroidism by analyzing hormonal indices before and after complex therapy using antihomotoxicological therapy. For its achievement, patients are divided into two groups: women who received only baseline therapy in accordance with the National Consensus on the management of patients in the climacteric diet (hereinafter - base therapy, group 1) and patients who, in addition to the baseline therapy, received therapy with antihomotoxic drugs (Group 2). After analyzing the patient's outcomes with the climacteric syndrome and concomitant hypothyroidism after the two treatment courses, there was a tendency for the IRI to decrease in both groups, but none of the groups was able to reach the normal level. Calcitriol increased in two observation groups, while in one group the index did not reach normal values. The decrease in the follicle stimulating hormone was observed in both groups and only the 1st group managed to get closer to normal values after two treatment cycles. The decrease in estradiol was observed in both groups of patients, but its significance was significantly lower in patients in the 1st group. Under the influence of treatment in accordance with the protocols in the first group, TTG significantly decreased, reaching the norm after the second course of treatment. In assessing the overall effectiveness of treatment, it turned out that with the use of baseline therapy, the effectiveness was 63.3%, with the use of complex treatment with the use of antihomotoxic drugs - 55.5%.

**Keywords:** climacteric syndrome, hypothyroidism, hormonal indices, antihomotoxicology.

---

## МЕТОДИКИ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-40

УДК: 378.147.88

### СУЧАСНИЙ СТАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ МЕДИЧНИХ ВУЗІВ ПРИ ВИВЧЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Семененко А.І., Семененко Н.О., Дмитрієв Д.В., Лисенко С.А.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: semenenko05@gmail.com

Статтю отримано 27 грудня 2017 р.; прийнято до друку 26 лютого 2018 р.

**Анотація.** Організація активної самостійної роботи під час навчання у вищій школі може навчити майбутніх лікарів ефективно поповнювати свої знання, активно і творчо мислити, постійно вдосконалювати себе, демонструвати інноваційний підхід у вирішенні невідкладних станів. Мета - аналіз сучасного стану самостійної роботи студентів медичних університетів при вивченні інтенсивної терапії. Обговорення проблеми самостійної роботи при вивченні інтенсивної терапії чи іншої професійної дисципліни, як специфічної форми навчальної діяльності студентів-медиків, обумовлена адекватною мотивацією: власним самовдосконаленням, особистим ростом, поглибленням знань тощо. При вивченні інтенсивної терапії доцільно організувати контроль знань студентів. Було проведено опитування інтернів для оцінки якості, ефективності та необхідності самостійної підготовки при вивченні інтенсивної терапії, коли вони були студентами. Надумку інтернів, важливим моментом, який зменшує ефективність вивчення інтенсивної терапії у формі саморобної роботи, була низька мотивація, пов'язана з відсутністю уявлення про їх майбутню професійну діяльність та зв'язок її з основними положеннями інтенсивної терапії. Друга проблема в самостійній роботі студентів, на думку інтернів, полягала у відсутності поетапного вивчення теми, що, на їхню думку, було обумовлено браком часу та великою кількістю студентів у групі. Третя проблема - це складність у виборі необхідної інформації при вивченні інтенсивної терапії. Часто студенти зустрічаються з проблемою відсутності розуміння ступеня необхідності інформації та можливостей її застосування, особливо в області застосування інформаційних технологій. Відповідно до сучасних вимог самостійна робота при вивченні інтенсивної терапії студентами медичних університетів повинна бути розділена на самостійну роботу для: отримання нових знань; для застосування знань на практиці; для повторення та перевірки знань, навичок та здібностей. Отже, керованою самостійною роботою студентів є цілеспрямована діяльність вчителів та студентів для систематичного засвоєння професійно важливих знань, вмінь та здібностей. Основним завданням організації самостійної роботи студентів є використання традиційних та інноваційних форм та методів навчання, які, доповнюючи один одного, стануть єдиною системою дослідження методів інтенсивної терапії. Велике значення в організації самостійної роботи студентів набуває чітка організація цього процесу з боку навчального закладу та її ретельне планування викладачем.

**Ключові слова:** самостійна робота студентів, інтенсивна терапія.

Одним із найважливіших факторів якісної підготовки висококваліфікованих фахівців-лікарів є самостійна робота студентів під час навчання у вищому навчальному закладі (ВНЗ). В сучасних умовах проблема якісної освіти висувається на перший план серед багатьох інших проблем людства. Одним з основних завдань викладача у ВНЗ стає не репродуктивне висвітлення методичного матеріалу, а високоякісна побудова самостійної роботи студентів [4, 8].

При вивченні студентом медичного університету інтенсивної терапії основним завданням викладача є підготовка спеціаліста, що може самостійно удосконалювати свої знання та використовувати їх на практиці, адже ми розуміємо, що кожен лікар у своїй практичній діяльності в тій чи іншій мірі постійно зустрічається з невідкладними станами, що потребують проведення інтенсивної терапії, оскільки це може зберегти життя пацієнта. Тому саме організація активної самостійної роботи під час навчання у вищій школі, може навчити майбутнього лікаря вчасно та ефективно поповнювати свої знання, ініціативно та творчо мислити, постійно самовдосконалюватись, проявляти інноваційний підхід у вирішенні невідкладних ситуацій [3].

Мета роботи - проаналізувати сучасний стан самостійної роботи студентів медичного вузу при вивченні інтенсивної терапії.

Першим етапом дослідження було проведення аналізу літературних джерел щодо практичного навчання студентів вищих навчальних закладів, а саме - з вивчення інтенсивної терапії.

Обговорення проблеми самостійної роботи при вивченні інтенсивної терапії або іншої фахової дисципліни як специфічної форми навчальної діяльності у студентів-медиків спонукається адекватною мотивацією: власним самовдосконаленням, особистим ростом, поглибленням знань і т.д. Не дивлячись на те, що самостійна робота при вивченні інтенсивної терапії є однією з найважливіших частин організації навчання її активне введення у практичну діяльність ВНЗ дещо гальмується. Це зв'язано з тим, що методи її проведення ще не в достатній мірі відпрацьовані і є досить нелегкою і кропіткою роботою. Потрібно розуміти, що лише вивчити матеріал теоретично - це дуже мало для студента. Особливо це стосується інтенсивної терапії, так як кожен спеціаліст, зустрівши невідкладний стан у свого пацієнта, може розгубитися і забути

більшість теоретичного матеріалу, якщо до того він не відпрацював надання допомоги у спеціальних симуляційних центрах або, що ще краще, в клінічних умовах під час навчання у ВУЗі (протишокова палата, відділення невідкладної допомоги, приймальне відділення тощо). Побудова викладачем процесу самостійної роботи має мати керований характер і активізувати формування студента, як майбутнього професіонала [6, 7]. Потрібно брати до уваги не тільки специфіку дисципліни, важкість навчального предмету, мету її вивчення, але й ступінь знань, умінь, навичок студентів в рамках знання дисципліни, сформованості вмінь і навичок самостійної роботи. Тому самостійна робота має містити етап, за допомогою якого визначається рівень готовності студентів до практичної діяльності [9]. При вивченні інтенсивної терапії доцільно впроваджувати в роботу контроль теоретичних та практичних навичок студентів з метою виявлення тематичних розділів, з яких студенти мають нездовільні знання, щоб в майбутньому уникнути або зменшити кількість ускладнень при вивченні дисципліни та наданні безпосередньо допомоги пацієнтам в клінічних умовах. Контроль рівня знань повинен плануватися на першому занятті та в кінці вивчення предмету. Оптимальними методами проведення контролю рівня знань є тестування, опитування, клінічні задачі тощо. Контроль рівня знань має включати всі основні сторони підготовчого матеріалу, бути максимально справедливим і лімітованим в часі.

На сьогодні, при вивченні інтенсивної терапії, в першу чергу, ставиться акцент на безпечне навчання. Тому більшість медичних вузів в Америці чи Європі мають сучасні симуляційні центри, де студенти можуть відпрацювати теоретичні навички з проведення інтенсивної терапії хворим при невідкладних станах, наприклад, навчитися проводити серцево-легеневу реанімацію, накладати венозний доступ тощо. В останніх 5-10 років в медичних установах України теж активно створюються такі симуляційні центри. Звичайно, ефективність, результативність та успіх таких занять, в першу чергу, залежить від підготовки викладача та студентів. Зі сторони викладача необхідно забезпечити відповідний розподіл ролей та оснащення. Зі сторони студента - адекватна теоретична підготовка та мотивація у відпрацюванні певних навичок [6].

Другим етапом дослідження було проведено опитування інтернів 1 та 2 року навчання у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова з метою оцінки якості, ефективності та необхідності самостійної підготовки при вивченні інтенсивної терапії, коли вони були студентами.

На думку інтернів, першим та найбільш важливим моментом, що знижує ефективність вивчення інтенсивної терапії у вигляді самостійної роботи, була слабка мотивація, зв'язана з нечітким уявленням про свою майбутню спеціалізацію і зв'язок з нею базових поло-

жень інтенсивної терапії. Враховуючи це, основним завданням викладача на заняттях є структуризація навчання так, щоб максимально пробудити мотивацію студента до самостійного навчання у вільний час. Викладач повинен робити "наголос" на керовану самостійну роботу.

На сьогодні керована самостійна робота - це спрямована робота викладачів і студентів для запам'ятовування важливих знань, що чітко пов'язані з майбутньою професійною діяльністю. Базовим принципом повинно бути те що самостійна робота студентів має бути чітко організованою та контрольованою з боку викладача [4].

Другою проблемою у самостійній роботі, на думку інтернів, було відсутність поетапного вивчення предмету, що, на їхню думку, пов'язано з браком часу та великою кількістю студентів у групі. Самостійна робота у ВНЗ включає поступове вивчення нового матеріалу, його закріплення, використання в практичних умовах [5].

Третя, не менш важлива на думку інтернів проблема, це важкість у відборі необхідної інформації при вивченні інтенсивної терапії. Досить регулярно перед студентами виникає проблема низького розуміння важливості необхідного матеріалу та практичного його використання, особливо при застосуванні інформаційних технологій. Основна проблема застосування інформаційних технологій - це вибір й застосування чітко важливої інформації з величезного інформаційного потоку, який швидко зростає. На думку інтернів, це можна нівелювати створенням електронного підручника або методичних рекомендацій, що постійно оновлювалися б в онлайн-режимі з відповідними посиланнями та щорічними оновленнями відповідно до світових рекомендацій та протоколів.

Відповідно до сучасних вимог самостійна робота при вивченні інтенсивної терапії студентами медичних ВНЗ повинна поділятися на самостійну роботу для: здобуття нових знань; застосування знань на практиці; повторення та перевірки знань, умінь і навичок [1, 8]. У сучасних умовах педагогічної діяльності проблема самостійного навчання виходить на інший рівень.

На сьогодні ефективна самостійна робота студентів має включати певні вимоги:

1) Розвиток мотивації у студентів. Це особливо актуально для студентів медичних ВНЗ. Мотивація чітко діє на характер і результати роботи студентів, сприяє зростанню ефективного навчання, мислення, можливостей запам'ятовувати.

2) Систематичність і безперервність. Довготривала перерва в навчанні негативно діє на рівень знань та пам'ять, призводить до втрачання логіки у побудові зв'язку з раніше вивченим матеріалом.

3) Послідовність у роботі. Послідовність означає чітку упорядкованість, черговість етапів роботи. Не закінчивши вивчення однієї книги, не можна братися за іншу, далі за третю.

4) Правильна та чітка побудова самостійної роботи, раціональне використання робочого та вільного часу.

5) Застосування підходящих методів та прийомів у повсякденній роботі.

6) Керівництво з боку викладачів. Базовими принципами роботи викладача з самостійною роботою студентів є визначення програмних вимог щодо дисципліни; допомога студентам у роботі з літературними джерелами; проведення консультативних занять; робота в симуляційних центрах, відділеннях.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Керована самостійна робота студентів є цілеспрямованою професійною роботою викладачів і студентів для вивчення важливих знань та навичок.

### Список посилань

1. Демченко, О. Д. (2006). *Дидактична система організації самостійної роботи*. Рідна школа, 5, 68-70.
2. Гончаренко, С. У. (2008). *Педагогічні дослідження: Методологічні поради молодим науковцям*. Київ-Вінниця: ДОВ "Вінниця".
3. Гурська, О. В. (2014). Місце та роль самостійної роботи студентів у навчальному процесі. *Витоки педагогічної майстерності*, 13, 103-107.
4. Гурська, О. В. (2013). *Основні аспекти та проблеми організації самостійної роботи студентів ВНЗ*. Педагогіка А. С. Макаренка в полікультурному освітньому просторі, Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 125-й річниці з дня народження А.С. Макаренка (12-14 березня 2013 р.).
5. Гусак, Т. М. & Малінко, О. Г. (2000). Підвищення самостійності студентів під час вивчення іноземної мов. *Педагогіка і психологія*, 2, 61-69.
6. Козловський, Ю. К. (2014). Сучасні методи навчання інтенсивної терапії. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 18, 581-583.
7. Слободчиков, В. И. & Исаев, Е. И. (2000). *Основы психологической антропологии. Психология развития человека: Развитие субъективной реальности в онтогенезе: учебное пособие для вузов*. Москва: Школьная прес-са.
8. Фіцула, М. М. (2010). *Педагогіка вищої школи*. [2-ге видання, доповнене]. Київ: Видавничий центр "Академія".
9. Швець, Д. Є. & Швець, Є. Я. (2010). Керівність самостійною роботою студентів як шлях для підвищення якості освіти. *Гуманітарний вісник Запорізької державної інженерної академії*, 41, 203-207.

### References

1. Demchenko, O. D. (2006). *Dydaktychna sistema orhanizatsii samostiinoi roboty [Didactic system of organization of independent work]*. Ridna shkola - Native school, 5, 68-70.
2. Honcharenko, S. U. (2008). *Pedahohichni doslidzhennia: Metodolohichni porady molodym naukovtsiam [Pedagogical Research: Methodological Advice for Young Scientists]*. Kyiv-Vinnitsia: DOV "Vinnitsia" - Kiev-Vinnitsya: "Vinnitsya".
3. Hurska, O. V. (2014). Mistse ta rol samostiinoi roboty studentiv

2. Застосування традиційних та інноваційних методів навчання студентів, що доповнюють один одного, складають одну систему у вивченні методів інтенсивної терапії, є основним завданням побудови самостійної роботи студентів.

3. Важливе значення в організації самостійної роботи студентів набуває чітка організація цього процесу зі сторони навчального закладу і її ретельне планування з боку викладача.

Потрібен постійний пошук нових підходів викладання, вдосконалення уже існуючих методик з метою організації самостійної роботи студентів для системного засвоєння професійно важливих знань, вмінь і навичок.

- u navchalnomu protsesi. [The place and role of independent work of students in the educational process]. *Vytoky pedahohichnoi maisternosti - Origins of pedagogical skill*, 13, 103-107.
4. Hurska, O. V. (2013). *Osnovni aspekty ta problemy orhanizatsii samostiinoi roboty studentiv VNZ. [The main aspects and problems of organization of independent work of students of universities]*. Pedahohika A. S. Makarenka v polikulturalnomu osvituomu prostori, Materialy Mizhnarodnoi naukovopraktychnoi konferentsii, prysviachenoї 125-y richnytsi z dnia narodzhennia A.S. Makarenka (12-14 bereznia 2013 r.) - A. S. Makarenko pedagogy in the multicultural educational space, Materials of the International Scientific and Practical Conference devoted to the 125th anniversary of the birth of AS Makarenko (March 12-14, 2013).
  5. Husak, T. M. & Malinko, O. H. (2000). Pidvyshchennia samostiinoi studentiv pid chas vyvchennia inozemnoi mov. [Increase student autonomy while studying foreign languages]. *Pedahohika i psykholohiia - Pedagogy and psychology*, 2, 61-69.
  6. Kozlovskiy, Yu. K. (2014). Suchasni metody navchannia intensyvnoi terapii. [Modern methods of intensive care education]. *Visnyk Vinnitskoho natsionalnoho medychnoho universytetu - Bulletin of the Vinnitsia National Medical University*, 18, 581-583.
  7. Slobodchikov, V. I. & Isaev, E. I. (2000). *Osnovypsihologicheskoy antropologii. Psihologiya razvitiya cheloveka: Razvitie subektivnoy realnosti v ontogeneze: uchebnoe posobie dlya vuzov. [Fundamentals of psychological anthropology. Psychology of human development: Development of subjective reality in ontogenesis: a textbook for high schools]*. Moskva: Shkolnaya pressa - Moscow: The school press.
  8. Fitsula, M. M. (2010). *Pedahohika vyshchoi shkoly. [2-he vydannia, dopovnene]. [Pedagogy of high school]. [2nd edition, supplemented]*. Kyiv: Vydavnychiy tsentr "Akademiiia" - Kyiv: Publishing Center "Academy".
  9. Shvets, D. Ye. & Shvets, Ye. Ya. (2010). Kerovanist samostiinoiu robotoiu studentiv yak shliakh dlia pidvyshchennia yakosti osvity. [Management of independent work of students as a way to improve the quality of education]. *Humanitarnyi visnyk Zaporizkoi derzhavnoi inzhenernoi akademii - Humanitarian Bulletin Zaporizhzhya State Engineering Academy*, 41, 203-207.

**Семененко А.И., Семененко Н.А., Дмитриев Д.В., Лысенко С.А.**

### СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

**Аннотация.** Организация активной самостоятельной работы во время обучения в высшей школе может научить будущих врачей эффективно пополнять свои знания, активно и творчески мыслить, постоянно совершенствовать себя, демон-

стрировать инновационный подход в решении неотложных состояний. Цель - анализ современного состояния самостоятельной работы студентов медицинских университетов при изучении интенсивной терапии. Обсуждение проблемы самостоятельной работы при изучении интенсивной терапии или иной профессиональной дисциплины, как специфической формы учебной деятельности студентов-медиков, обусловлена адекватной мотивацией: собственным самосовершенствованием, личным ростом, углублением знаний и тому подобное. При изучении интенсивной терапии целесообразно организовать контроль знаний студентов. Был проведен опрос интернов для оценки качества, эффективности и необходимости самостоятельной подготовки при изучении интенсивной терапии, когда они были студентами. По мнению интернов, важным моментом, который уменьшает эффективность изучения интенсивной терапии в форме самостоятельной работы, была низкая мотивация, связанная с отсутствием представления об их будущей профессиональной деятельности и связь ее с основными положениями интенсивной терапии. Вторая проблема в самостоятельной работе студентов, по мнению интернов, заключалась в отсутствии поэтапного изучения темы, что, по их мнению, было обусловлено нехваткой времени и большим количеством студентов в группе. Третья проблема - это сложность в выборе необходимой информации при изучении интенсивной терапии. Часто студенты встречаются с проблемой отсутствия понимания степени необходимости информации и возможностей ее применения, особенно в области применения информационных технологий. В соответствии с современными требованиями самостоятельная работа при изучении интенсивной терапии студентами медицинских университетов должна быть разделена на самостоятельную работу для: получения новых знаний; для применения знаний на практике; для повторения и проверки знаний, навыков и способностей. Итак, управляемой самостоятельной работой студентов является целенаправленная деятельность учителей и студентов для систематического усвоения профессионально важных знаний, умений и способностей. Основной задачей организации самостоятельной работы студентов является использование традиционных и инновационных форм и методов обучения, которые, дополняя друг друга, станут единой системой исследования методов интенсивной терапии. Большое значение в организации самостоятельной работы студентов приобретает четкая организация этого процесса со стороны учебного заведения и ее тщательное планирование преподавателем.

**Ключевые слова:** самостоятельная работа студентов, интенсивная терапия.

**Semenenko A.I., Semenenko N.A., Dmytriiev D.V., Lysenko S.A.**

#### **THE MODERN STATE OF SELF-WORK OF STUDENTS OF MEDICAL UNIVERSITIES AT LEARNING OF INTENSIVE THERAPY**

**Annotation.** *The organization of active self-work while studying at the highest school can teach the future doctors and effectively to replenish their knowledge, to think actively and creatively, to constantly improve themselves, to demonstrate an innovative approach in solving urgent situations. Objective - to analyze the current state of self-work of students of medical universities in the study of intensive care. Discussion of the problem of self-work in the study of intensive care or other professional discipline, as a specific form of educational activity of medical students, is induced by adequate motivation: own self-improvement, personal growth, deepening of knowledge, etc. In the study of intensive care it is advisable to organize the control of knowledge of students. Interviews were conducted to assess the quality, efficiency and necessity of self-training in the study of intensive care when they were students. According to interns, an important point that reduces the effectiveness of the study of intensive care in the form of self-work was low motivation associated with the lack of imagination about his future professional activities and the relationship with her basic provisions of intensive care. The second problem in self-work of students, according to the interns, was the lack of a phased study of the subject, which in their view was due to the lack of time and the large number of students in the group. The third problem is the difficulty in choosing the necessary information when studying intensive care. Often, students face the problem of lack of understanding of the degree of information need and the possibilities of its application, especially in the application of information technology. According to modern requirements, self-work in the study of intensive care by students of medical universities should be divided into self-work for: gaining new knowledge; for application of knowledge in practice; for repetition and verification of knowledge, skills and abilities. So, managed self-work of students is a purposeful activity of teachers and students for systematic assimilation of personality of professionally important knowledge, skills and abilities. The use of traditional and innovative forms and methods of training that, complementing each other, would be the only system in the study of intensive care methods is the main task of organizing self-work of students. Of great importance in the organization of self-work of students acquires a clear organization of this process from the side of the educational institution and its careful planning by the teacher.*

**Keywords:** self-work of students, intensive care.

---

## СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА, ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-41

УДК: 616.72-002:613.63/.65(477.83)

### ВПЛИВ САНІТАРНО-ГІГІЄНИЧНИХ УМОВ ПРАЦІ ШАХТАРІВ "ЛЬВІВВУГІЛЛЯ" НА РОЗВИТОК ДЕФОРМУЮЧОГО АРТРОЗУ

Басанець А.В.<sup>1</sup>, Булавко М.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ "Інститут медицини праці ім. Ю. І. Кундієва НАМН України" (вул. Герцена, 12, м. Київ, Україна, 04050);

<sup>2</sup>Львівська обласна клінічна лікарня (вул. Чернігівська, 7, м. Львів, Україна, 79010)

Відповідальний за листування:  
e-mail: Bulavkomaria1234@gmail.com

Статтю отримано 21 грудня 2017 р.; прийнято до друку 15 лютого 2018 р.

**Анотація.** У роботі проведено порівняльну оцінку санітарно-гігієнічних умов праці гірничих робітників очисного вибою та машиністів гірничих виїмкових машин ДП "Львіввугілля". Технологія підземного видобутку вугілля обумовлена взаємопов'язаним комплексом основних і допоміжних виробничих процесів видобутку та транспортування вугілля, а також проведення відповідних підготовчих робіт. До основних шахтарських професій, без яких є неможливим проведення вугледобувного циклу робіт, належать "гірничий робітник очисного вибою" (ГРОВ) та "машиніст гірничих виїмкових машин" (МГВМ). Метою дослідження була оцінка впливу санітарно-гігієнічних умов праці ГРОВ та МГВМ на розвиток деформуючого артрозу. У дослідженні була проведена оцінка санітарно-гігієнічних умов праці гірничих робітників очисного вибою та машиністів гірничих виїмкових машин ДП "Львіввугілля" на підставі опрацьованих та узагальнених даних 40 санітарно-гігієнічних характеристик трудової діяльності (29 ГРОВ та 11 МГВМ) за 2015-2017 роки. Отримані дані порівнювали із нормативними значеннями Державних санітарних норм та правил згідно Наказу № 248 від 08.04.2014 р. "Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу". Встановлено, що рівні основних виробничих чинників розвитку деформуючого артрозу на робочих місцях шахтарів основних професій перевищували затверджені гігієнічні нормативи: переміщенні вантажів на значну відстань (більше 5 метрів) у МГВМ - на 2072 кг/м, у ГРОВ - у 1,62 рази - на 28424 кг/м; підйом та переміщення вантажів ГРОВ - у 2,2 рази важчі вантажі за норму (33 кг проти 15 кг відповідно); статичне навантаження шахтарів було надлишковим у МГВМ у 1,22 рази, у ГРОВ - в 2,31 рази (122040 кг/с; 231220 кг/с відповідно проти норми 100000 кг/с); тривале перебування у вимушеній робочій позі у МГВМ у 2,52 рази довше за норму (63 кг/с проти 25 кг/с відповідно), у ГРОВ - у 3,40 рази (85 кг/с проти 25 кг/с відповідно); у робочій позі на колінах ГРОВ перебувають у 6,5 разів довше норми (65 кг/с проти 10 кг/с відповідно), МГВМ - у 2,6 рази (26 кг/с проти 10 кг/с відповідно). Отже, встановлено, що гірничо-геологічна характеристика родовищ Львівсько-Волинського вугільного басейну сприяє створенню небезпечних умов праці шахтарів основних професій, що обумовлюють ризик розвитку патології опорно-рухового апарату, у тому числі, деформуючого артрозу. Основними факторами ризику розвитку деформуючого артрозу у шахтарів цих професій визначені такі чинники виробничого середовища як: важкість та напруженість трудового процесу.

**Ключові слова:** гірничий робітник очисного вибою, деформуючий артроз, шкідливі умови, важкість праці.

#### Вступ

Технологія підземного видобутку вугілля обумовлена взаємопов'язаним комплексом основних і допоміжних виробничих процесів видобування і транспортування вугілля, а також проведення відповідних підготовчих робіт. Головними складовими технології вуглевидобутку є підготовчі очисні роботи, які обіймають близько 50 % загальної трудомісткості всіх робіт на шахті.

Практично всі етапи робіт на шахті, в тому числі, проходження гірничих виробок та очисне виїмання вугілля потребують використання значної кількості різноманітної гірничої техніки та ручного механізованого інструменту. Проте, рівень механізації праці в значній мірі залежить від гірничо-геологічних умов і технології вуглевидобутку. І тому зазвичай частка ручної праці залишається вагомою [1, 4, 5, 6, 7].

На ДП "Львіввугілля" гірничі виробітки вугілля проводяться найчастіше буро-вибуховим способом (понад 90 % робіт), який і в майбутньому посідає чільне місце. Буріння шпурів зазвичай здійснюється за допомогою ручного електросвердла СЕР-19 М; видалення

породи та вугілля, очищення забою - з використанням різних типів гірничо-виїмкових машин, скреперних лободок, навантажувальних машин та транспортних засобів. Їх обслуговування, а також формування відбійних площадок, кріплення забою, переміщення певного об'єкта зазвичай вимагає значних людських фізичних зусиль, які не можуть бути замінені машинами. Епідеміологічні дослідження цих професійних факторів доводять їх вплив на виникнення артрозів [2, 5, 7]. Хоча, за даними офіційної статистики, частка деформуючих артрозів серед всіх захворювань опорно-рухового апарату та периферійної нервової системи у шахтарів Львівської області є мінімальною - від 0% до 1,0%. На нашу думку, виявленню цих захворювань профпатологічною службою області не приділяється достатньо уваги. Враховуючи, що працівники деяких основних шахтарських професій, без яких є неможливим проведення вугледобувного циклу робіт, до яких належать гірничий робітник очисного вибою (ГРОВ) та машиніст гірничих виїмкових машин (МГВМ), зазнають фізичного пе-



ревантаження та впливу охолоджувального мікроклімату, апріорний ризик виникнення деформуючих артрозів є більш високим, ніж виявлюваний ризик за результатами періодичних медичних оглядів. Здійснені дослідження дозволили отримати дані щодо повної санітарно-гігієнічної характеристики трудової діяльності представників цих професій.

### Матеріали та методи

У дослідженні була проведена оцінка санітарно-гігієнічних умов праці гірничих робітників очисного вибою та машиністів гірничих виїмкових машин ДП "Львіввугілля" на підставі опрацьованих та узагальнених даних 40 санітарно-гігієнічних характеристик трудової діяльності (29 ГРОВ та 11 МГВМ) за 2015-2017 роки. Отримані дані (які наведені у вигляді середнього арифметичного значення) порівнювали із нормативними значеннями Державних санітарних норм та правил згідно Наказу № 248 від 08.04.2014 р. "Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу" [1], розраховуючи показник наочності (наведено у разгах або відсотках) [3].

### Результати. Обговорення

Незалежно від технології проведення видобувних робіт шахтарі професії ГРОВ змушені більшу частину свого робочого часу перебувати в очисних вибоях у умовах обмеженого зручного розташування у вимушеній робочій позі (динамічній або статичній) зап'ястя, ліктів, плечей або всього тіла. Робота проводиться, як правило, на похилих пластах у обмеженому робочому просторі, у напівзігнутому або зігнутому положенні тіла, навприсядки, сидячи на гомілкх чи на колінах, інколи у лежачому положенні на животі чи спині.

Переміщення гірничого робітника у вимушеній позі (на напівзігнутих ногах, повзучи на колінах чи по-пластунськи), починаючи з висоти забою від 0,4 м до 1,2 м, призводять до перенапруження попереково-крижового відділу хребта та окремих груп м'язів спини. Робота в очисних забоях з тонкими та надтонкими вугільними пластами з висотою робочого простору 0,5-0,9 м спричинює статико-динамічне навантаження із задіянням шийного та поперекового відділів хребта.

Машиністи гірничих виїмкових машин працюють на ділянках, де ведуться видобувні, прохідницькі та гірничо-капітальні роботи. Така діяльність потребує високого ступеня зосередженості та концентрації уваги за рахунок постійного напруження зору та слуху. Більша частина їх роботи проходить при статичному навантаженні за умов обмеженого простору у сидячому положенні з нахилом тулуба вперед та витягнутими вперед напівзігнутими руками. На них впливають ергономічні навантаження, пов'язані з підйомом та перенесенням вантажів, темпом подачі комбайна. При цьому дії шахтарів обтяжуються невідповідністю умов праці антропомет-

ричним параметрам гірників. До того ж робота виконується більшу частину часу в умовах впливу шкідливих виробничих факторів: нагрівального мікроклімату та постійного емоційного напруження через можливість раптового викиду газу. Робота за таких умов сприяє напруженню м'язово-зв'язкового апарату хребта, травматизації опорно-рухової системи.

Таким чином, проведений аналіз показує, що робота ГРОВ та МГВМ в значній мірі виконується у вимушеній робочій позі. Тривалість таких робіт безпосередньо залежить від технологій видобутку вугілля. Доведено, що при збільшенні швидкості виконання гірничих виробіток (особливо із застосуванням буровибухового методу), частка робіт, які проводяться у вимушеній робочій позі, зростає. Узагальнені дані результатів досліджень показників важкості праці гірників наведені в таблиці 1.

За даними проведених досліджень майже всі фактичні показники важкості шахтарів значно перевищували нормативні значення, затверджені Державними санітарними нормами та правилами, які наведені у Наказі МОЗ України № 248 "Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу" [1]. Таким чином, МГВМ здійснювали механічні роботи по переміщенню вантажу на малу відстань (до 5 метрів) за зміну на 2397 кг/м більше встановленої норми, ГРОВ - на 1180 кг. При переміщенні вантажу на значну відстань (більше 5 метрів) перевищення допустимого навантаження зростало: у МГВМ - на 2072 кг/м, у ГРОВ - на 28424 кг/м, тобто у 1,62 рази. Нормативна вага важких вантажів, які піднімалися кілька разів за зміну, також була перевищена шахтарями: МГВМ - на 2 кг, ГРОВ - на 4 кг. Постійно протягом робочої зміни ГРОВ піднімали та переміщували вантажі, які були у 2,2 рази важчі встановленої норми, тоді як в МГВМ цей показник не виходив за межі допустимого значення. Загалом сумарна вага вантажів, які переміщувались протягом кожної години робочої зміни, становила 508 кг у МГВМ та 546 кг - у ГРОВ, що перевищувало встановлені норми на 73 кг та 111 кг відповідно.

За результатами дослідження статичне навантаження шахтарів, при якому задіяні всі групи м'язів корпусу та ніг, було надлишковим у 1,22 рази у МГВМ та у 2,31 рази у ГРОВ.

Згідно отриманих даних МГВМ перебувають в середньому у вимушеній робочій позі 63 % робочого часу, у робочій позі на колінах 26% часу, що є у 2,5 рази та у 2,6 рази відповідно довше за нормативний час. Гірничі робітники очисного вибою у вимушеній робочій позі перебувають 80-90 %, у робочій позі на колінах - 60-70% робочого часу, що у 3,4 рази та у 6,5 разів відповідно перевищує допустимі норми. Окрім того, ГРОВ протягом зміни в 1,7 рази частіше за норму здійснює значні (більше 30°) нахили корпусом, тоді як МГВМ, навпаки, має наднормове статичне навантаження - ви-

Таблиця 1. Показники важкості праці шахтарів ДП "Львіввугілля".

Показники важкості трудового процесу	Фактичні (М)		Нормативне значення
	МГВМ	ГРОВ	
Фізичне динамічне навантаження, виражене в одиницях механічної роботи за зміну при загальному навантаженні (за участю м'язів рук, корпусу, ніг): кг/м:			
- при переміщенні вантажу на відстань від 1 м до 5 м	27397	26180	до 25000
- при переміщенні вантажу на відстань більше 5 м	48072	74424	до 46000
Маса вантажу, щр піднімається та переміщується вручну, кг			
Підймання та переміщення (разове) вантажів при чергуванні з іншою роботою (до 2 разів за годину)	32	34	до 30
Підймання та переміщення (разове) вантажів постійно протягом робочої зміни	14,4	33	до 15
Сумарна маса вантажів, щр переміщується протягом кожної години зміни з робочої поверхні	508	546	до 435
Величина статичного навантаження за зміну при утриманні вантажу, докладання зусиль, кг/с			
За участю м'язів корпусу та ніг	122040	231220	До 100000
Тривалість вимушених робочих поз (тривалість перебування протягом робочої зміни), %			
Вимушена робоча поза	63	85	до 25
Робоча поза на колінах	26	65	до 10
Нахили корпусу (вимушені, більше 30°), кількість за зміну	18	170	51-100
Переміщення у просторі (переходи, обумовлені технологічним процесом, протягом зміни), км			
По горизонталі	5,5	5,6	до 8
По вертикалі	0,6	0,6	до 4

Таблиця 2. Показники мікроклімату на робочих місцях гірників ДП "Львіввугілля".

Професія	Температура повітря, С°		Відносна вологість повітря, %		Швидкість руху повітря, м/с	
	факт.	норм.	факт.	норм.	факт.	норм.
МГВМ	17,0-18,4	19-24	82-86	75	0,84-1,32	0,3-0,9
ГРОВ	17,0-20,1	19-24	82-86	75	1,19-1,7	0,3-0,9

мушену недостатню рухомість тіла. Шахтар цієї професії в 2,8 рази менше нахилиється, ніж це необхідно для нормального функціонування організму.

Порівнюючи наведені показники важкості праці поміж шахтарями обох професій, слід звернути увагу на більше фізичне навантаження ГРОВ, порівняно з МГВМ. Значне перевищення нормативних показників спостерігається при переміщенні вантажу на відстань більше 5 м - в 1,55 рази, при підйманні та переміщенні вантажів постійно протягом робочої зміни - в 2,3 рази, при статичному навантаженні за зміну при утриманні вантажу - в 1,9 рази. Також у ГРОВ є значно довшою тривалість вимушених робочих поз, ніж у МГВМ, зокрема, робоча поза на колінах - в 2,5 рази та нахили корпусу - в 9,4 рази.

Таким чином, спостерігається значне перевищення нормативних значень за усіма показниками важкості праці - швидкий темп роботи і повторювані моделі руху, недостатній час для відновлення, фізичне перевантаження, що обумовлює віднесення досліджуваних професій до класу 3.3 за комплексом показників важкості, шкідливості та небезпечності гігієнічної класифікації праці [1].

Безперечно, складність роботи шахтарів також за-

лежить від кліматичних умов у шахті. Мікроклімат при видобутку вугілля й при прохідницьких роботах формується кількома складовими, основною з яких є температура повітря, що подається для провітрювання вибою, також температура і зволоженість породи на робочому місці, тепловиділення від працюючої техніки, застосування засобів зволоження тощо. Зміни температури повітря залежать від відстані до шахтного ствола, оскільки можуть утворюватися значні температурні перепади та протяги, що є фактором ризику виникнення запальних захворювань у працюючих. Особливістю шахт ДП "Львіввугілля" є, в основному, низька температура повітря (17-18°С) і висока вологість (82-86%), що обумовлено розробкою вугільних пластів на глибині 300-400 м (табл. 2). Швидкість руху повітря також перевищує максимальні нормативні значення: зокрема, у 1,5 рази на робочому місці МГВМ та у 1,9 рази - ГРОВ.

За результатами досліджень параметрів мікроклімату на робочому місці умови праці шахтарів професій ГРОВ та МГВМ відповідають класу 3.1 згідно нормативних даних Державних санітарних норм та правил, згідно наказу № 248 "Гігієнічна класифікація праці за показниками

шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу" [1].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Гірничо-геологічна характеристика родовищ Львівсько-Волинського вугільного басейну сприяє створенню небезпечних умов праці шахтарів основних професій, що обумовлюють ризик розвитку патології опорно-рухо-

вого апарату, в тому числі деформуючого артрозу.

2. Одними з виробничих чинників, що можуть бути основними факторами ризику розвитку деформуючого артрозу у шахтарів професій ГРОВ та МГВМ, визначені важкість та напруженість трудового процесу, вимушене положення тіла, що значно перевищують затверджені гігієнічні нормативи.

Оцінка взаємозв'язку поміж умовами праці шахтарів та розвитком деформуючого артрозу розглядається нами в якості перспективи подальших наукових досліджень.

### Список посилань

1. Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу. № 248 від 08/04/2014. Про затвердження Державних санітарних норм та правил.
2. Гребняк, М. П. & Федорченко, Р. А. (2016). Медичний менеджмент шахтарів - основа трудового потенціалу держави. Україна. *Здоров'я нації*, 4/1 (41), 107-112.
3. Гутор Т. Г. (2013). Ретроспективні основи процесу становлення та розвитку групового методу експертного оцінювання. *Сучасні медичні технології*, 2, 37-39.
4. Кулик, М. М. (2002). Роль вугілля у формуванні паливно-енергетичних балансів та оптимізація розвитку вугільної промисловості України. *Проблеми загальної енергетики*, 6, 7-16.
5. Кундієв, Ю. І., Лисиук, М. О., Нагорна, А. М. & Дегтяренко, Г. Є. (2003). Стан виробничого травматизму в Україні: проблеми і шляхи їх вирішення. *Охорона здоров'я України*, 2, 25-29.
6. Макаров, В. М. Математична модель оптимізації технологічного розвитку вуглевидобування в Україні. *Проблеми загальної енергетики*, 1 (48), 16-23.
7. ILO Report on the World Day for Safety in Work in 2014-2017. Retrieved from <http://www.ilo.org/global/topics/lang--en/index.htm>.

### References

1. Higienichna klasyfikatsiia pratsi za pokaznykamy shkidlyvosti ta nebezpechnosti faktoriv vyrobnychoho seredovyscha, vazhkosti ta napruzhenosti trudovoho protsesu. № 248 vid 04/08/2014. Pro zatverdzhennia Derzhavnykh sanitarnykh norm ta pravyl. [Hygienic classification of labor on the indicators of harmfulness and danger factors of the production

environment, the severity and intensity of the labor process. No. 248 dated 04/08/2014. On Approval of State Sanitary Norms and Rules].

2. Hrebniak, M. P. & Fedorchenko, R. A. (2016). Medychnyi menedzhment shakhtariv - osnova trudovoho potentsialu derzhavy. [The medical management of miners is the basis of the labor potential of the state]. *Ukraina. Zdorovia natsii - The Health of the Nation*, 4/1 (41), 107-112.
3. Gutor, T. G. (2013) Retrospektyvni osnovy protsesu stanovlennia ta rozvytku hrupovoho metodu ekspertnoho otsiniuvannia. [Retrospective fundamentals of the process of formation and development of the group method of expert evaluation]. *Suchasni medychni tekhnolohii - Modern medical technologies*, 2, 37-39.
4. Kulyk, M. M. (2002). Rol vuhillia u formuvanni palyvno-enerhetychnykh balansiv ta optymizatsiia rozvytku vuhilnoi promyslovosti Ukrainy. [The role of coal in the formation of fuel and energy balances and optimization of the development of the coal industry in Ukraine]. *Problemy zahalnoi enerhetyky - Problems of general energy*, 6, 7-16.
5. Kundiiev, Yu. I., Lysiuk, M. O., Nahorna, A. M. & Dehtiarenko, H. Ye. (2003). Stan vyrobnychoho travmatyzmu v Ukraini: problemy i shliakhy yikh vyrishennia. [The state of occupational injuries in Ukraine: the problems and ways of their solution]. *Okhorona zdorov'ia Ukrainy - Health Care of Ukraine*, 2, 25-29.
6. Makarov, V. M. Matematychna model optymizatsiia tekhnolohichnoho rozvytku vuhlevydobuvannia v Ukraini. [Mathematical model of optimization of technological development of coal mining in Ukraine]. *Problemy zahalnoi enerhetyky - Problems of general energy*, 1 (48), 16-23.
7. ILO Report on the World Day for Safety in Work in 2014-2017. Retrieved from <http://www.ilo.org/global/topics/lang--en/index.htm>.

**Басанець А. В., Булавко М. М.**

### ВЛИЯНИЕ САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ ТРУДА ШАХТЕРОВ "ЛЬВОВУГОЛЬ" НА РАЗВИТИЕ ДЕФОРМИРУЮЩЕГО АРТРОЗА

**Аннотация.** В работе проведена сравнительная оценка санитарно-гигиенических условий труда горных рабочих очистного забоя и машинистов горных выемочных машин ГП "Львовуголь". Технология подземной добычи угля обусловлена взаимосвязанным комплексом основных и вспомогательных производственных процессов добычи и транспортировки угля, а также проведением соответствующих подготовительных работ. К основным шахтерским профессиям, без которых невозможно проведение угледобывающего цикла работ, принадлежат "горный рабочий очистного забоя" (ГРОЗ) и "машинист горных выемочных машин" (МГВМ). Целью исследования была оценка влияния санитарно-гигиенических условий труда ГРОЗ и МГВМ на развитие деформирующего артроза. В исследовании была проведена оценка санитарно-гигиенических условий труда горных рабочих очистного забоя и машинистов горных выемочных машин ГП "Львовуголь" на основании обработанных и обобщенных данных 40 санитарно-гигиенических характеристик трудовой деятельности (29 ГРОЗ и 11 МГВМ) за 2015-2017 годы. Полученные данные сравнивали с нормативными значениями Государственных санитарных норм и правил согласно Приказа № 248 от 08.04.2014 г. "Гигиеническая классификация труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса". Установлено, что уровни основных производственных факторов развития деформирующего артроза на рабочих местах горняков основных профессий превысили утвержденные гигиенические нормы: перемещение грузов на значительном расстоянии (более 5 метров) среди МГВМ - до 2072 кг/м, среди ГРОЗ - в 1,62 раза - до 28424 кг/м; подъем и перемещение грузов среди

ГРОЗ в 2,2 раза важче установленної норми (33 кг проти 15 кг, відповідно); статична навантаження шахтарів була надмірною середі МГВМ в 1,22 раза, середі ГРОЗ - в 2,31 раза (122040 кг/с; 231220 кг/с, відповідно до норми 100000 кг/с); тривале перебування в примусовому робочому положенні середі МГВМ в 2,52 раза довше норми (63 кг/с проти 25 кг/с, відповідно), середі ГРОЗ - в 3,40 раза (85 кг/с проти 25 кг/с, відповідно); ГРОЗ знаходились в робочому положенні на колінах в 6,5 раза довше норми (65 кг/с проти 10 кг/с, відповідно), МГВМ - в 2,6 раза (26 кг/с проти 10 кг/с, відповідно). Ітак, установленно, що горно-геологічна характеристика месторождений Львовско-Волинського вугільного басейна сприяє створенню небезпечних умов праці шахтарів основних професій, обумовлюючи ризик розвитку патології опорно-двигального апарату, в тому числі, деформуючого артрозу. Основними факторами ризику розвитку деформуючого артрозу у шахтарів цих професій визначені такі фактори виробничого середовища як важкість і напруженість трудового процесу.

**Ключові слова:** горнодобувачий очистного заводу, деформуючий артроз, шкідливі умови, важкість праці.

**Basanets A.V., Bulavko M.M.**

**THE INFLUENCE OF SANITARY AND HYGIENIC WORKING CONDITIONS OF MINERS OF "LVIVVUHILLIA" ON THE DEVELOPMENT OF DEFORMING ARTHROSIS**

**Annotation.** *The work carried out the comparative evaluation of sanitary and hygienic working conditions of mining workers of breakage face and machinists of shearer mining machines of the SE "Lvivuhillia". The technology of underground coal mining caused by the interconnected set of basic and auxiliary production processes of extraction and transportation of coal, as well as conducting appropriate preparatory works. The main mining occupations, without which it is impossible to carry out the coal mining cycle of works, include "mining worker of breakage face" (MWBF) and "machinist of shearer mining machines" (MSMM). The aim of the study was the estimation of the influence of sanitary and hygienic working conditions of MWBF and MSMM on the development of deforming arthrosis. The research evaluated the sanitary and hygienic working conditions of mining workers of breakage face and machinists of shearer mining machines of the SE "Lvivuhillia" on the basis of the processed and generalized data of 40 sanitary and hygienic characteristics of labor activity (29 MWBF and 11 MSMM) for 2015-2017. The obtained data were compared with the normative values of the State Sanitary Norms and Regulations according to the Order № 248 dated from 08.04.2014 "Hygienic Classification of Labor on the Indicators of Hazard and Danger of the Factors of the Production Environment, the Severity and Stress of the Labor Process". Installed that the levels of the main production factors of the development of deforming arthrosis in the workplaces of miners of the main occupations exceeded the approved hygienic standards: moving cargo over a considerable distance (more than 5 meters) among MSMM - to 2072 kg/m, among MWBF - by 1.62 - to 28424 kg/m; lifting and moving goods among MWBF - by 2.2 heavier loads than norm (33 kg against 15 kg, respectively); the static load of miners was excessive among MSMM by 1.22, among MWBF - by 2.31 (122040 kg/f; 231220 kg/f, respectively, against the norm of 100000 kg/f); prolonged stay in a forced working position among MSMM - by 2.52 longer than norm (63 kg/f against 25 kg/f, respectively), among MWBF - by 3.40 (85 kg/f against 25 kg/f, respectively); MWBF were in the working position on the knees - by 6.5 longer than norm (65 kg/f against 10 kg/f, respectively), MSMM - by 2,6 (26 kg/f against 10 kg/f, respectively). So, the mining and geological characteristic of deposits of the Lviv-Volyn coal basin promotes the creation of dangerous working conditions for miners of the main occupations, causing the risk of development of musculoskeletal system pathology, including deforming arthrosis. The main risk factors of development of deforming arthrosis among the miners of these occupations are defined such factors of the production environment as: the severity and intensity of the labor process.*

**Keywords:** mining workers, deforming arthrosis, harmful conditions, severity of work.

---

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-42

УДК: 614.718:636.4:351.777

## СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ОЦІНКИ ЗАБРУДНЕННЯ АТМОСФЕРНОГО ПОВІТРЯ ПІДПРИЄМСТВАМИ СВИНАРСЬКОЇ ГАЛУЗІ

*Турос О.І., Слаутенко Є.Г., Петросян А.А., Моргульова В.В.*

ДУ "Інститут громадського здоров'я НАМН України ім. О.М. Марзєєва" (вул. Попудренко, 50, м. Київ, Україна, 02094)

Відповідальний за листування:  
e-mail: eturos@gmail.com

Статтю отримано 25 грудня 2017 р.; прийнято до друку 16 лютого 2018 р.

**Анотація.** Основною проблемою свинарських господарств України є невідповідність їх потужності до фактичних розмірів санітарно-захисних зон, що зумовлює ризик негативного впливу від запахового забруднення на здоров'я населення, що мешкає в населених пунктах поблизу. Мета проведеного дослідження полягала у комплексній оцінці забруднення атмосферного повітря викидами від комплексів з розведення свиней, що містять частинки пилу та хімічні речовини з вираженими запаховими властивостями. Дослідження проводились у період з 2012 по 2015 рр. і охоплювали діяльність 14 сучасних свинокомплексів середньої та високої потужності. В ході дослідження проведено натурні вимірювання забруднення атмосферного повітря та розглянуто матеріали санітарно-епідеміологічної експертизи зазначених підприємств. У рамках пілотного проекту проведено опитування місцевого населення та розраховано математичну модель концентрацій досліджуваних хімічних речовин у приземному шарі атмосфери, виходячи з даних про порогові сприйняття запаху для цих речовин. Встановлено розбіжність між існуючими розмірами охоронних зон свинокомплексів та їх виробничими потужностями, при цьому перевищення концентрацій досліджуваних речовин у повітрі виявлено не було. З 126 респондентів 72% скаржаться на періодичне погіршення стану свого здоров'я, яке вони пов'язують із діяльністю свинокомплексу. При математичному моделюванні з усередненням в 24 годин виявлено перевищення порогу запаху сірководню (2,8 рази) і метилмеркаптану (у 2,6 рази). Зроблено висновки щодо перспективності методу математичного моделювання розподілу хімічних речовин у атмосферному повітрі з урахуванням їх порогу запаху.

**Ключові слова:** атмосферне повітря, свинокомплекси, хімічні речовини, натурні вимірювання, запахове забруднення, математичне моделювання.

### Вступ

Розвиток вітчизняного свинарства на початку 2000-х років, обумовив суттєве збільшення кількості агропромислових комплексів з розведення свиней на території України. Це в свою чергу, призвело до зростання їх кількості та потужності [6].

Відповідно до класифікації Міністерства агропромислової політики та продовольства України до свинарських товарних комплексів (свинокомплексів) з закінченим виробничим циклом відносять підприємства з річною потужністю від 1 тис. до 54 тис. голів тварин. При цьому, свинокомплексам з річною потужністю від 24 до 54 тис. голів на рік належить найбільша частка у загальному забрудненні атмосферного повітря [1, 6].

На сьогодні, основною проблемою та особливістю сучасного свинарства є розміщення сучасних свинокомплексів на територіях колишніх товарних ферм у реконструйованих будівельних об'єктах колишніх підприємств колективного господарства. Це створює ситуацію, при якій відбувається: зміщення фактичних розмірів санітарно-захисних зон (СЗЗ) свинокомплексів до меж житлової забудови; подальше недотриманням їх нормативних розмірів [2-6] та виникнення потенційних ризиків для здоров'я експонованого населення.

Особливе місце на виробничих майданчиках функціонування свинокомплексів, посідають об'єкти зі зберігання відходів життєдіяльності свиней - гноєсхови-

ща, що є основними джерелами забруднення атмосферного повітря викидами хімічних речовин, які володіють вираженими запаховими властивостями [8].

Питання негативного впливу запахового забруднення на здоров'я людини можна розглядати своєрідним фактором ризику, оскільки навіть за відсутності перевищень допустимого рівня хімічних забруднюючих речовин в атмосферному повітрі, відмічаються та частішають кількість скарг з боку населення, яке проживає у населених пунктах поблизу діючих свинокомплексів [3, 4, 7].

Метою дослідження є комплексна оцінка забруднення атмосферного повітря на межі найближчої житлової забудови викидами пилу НДЗС та хімічними забруднюючими речовинами з вираженими запаховими властивостями - аміаку, сірководню, метилмеркаптану, диметиламіну.

### Матеріали та методи

До дослідження було включено 14 сучасних свинокомплексів середньої (від 11 до 24 тис. голів/рік) та високої (до 54 тис. голів/рік) потужності, розташованих у 10 областях України, що попередньо пройшли гігієнічну оцінку даних проектною документацією з метою обґрунтування розмірів СЗЗ, та опрацьовано матеріали санітарно-епідеміологічної експертизи даних об'єктів.

Проведено інструментальні дослідження забруднен-

ня атмосферного повітря за допомогою мобільної медико-екологічної лабораторії (оснащеної комплексом газових аналізаторів Horiba APSA-370, APSA-370T) та селективних, стандартизованих в Україні аналітичних методів визначення. Визначення рівнів (концентрацій) досліджуваних речовин в атмосферному повітрі було проведено у період з 2012 по 2015 рр. (всього 210 досліджень) на межі СЗЗ відібраних свиногокомплексів та найближчої житлової забудови.

Проведено анкетування населення (126 опитаних осіб), яке проживає на межі СЗЗ та поблизу одного з досліджуваних свиногокомплексів.

Додатково, з метою підвищення валідності та порівняння отриманих результатів, було проведено математичне моделювання концентрацій досліджуваних хімічних речовин в приземному шарі атмосфери, виходячи з даних про поріг запахового сприйняття для даних речовин. Визначення усереднених концентрацій було здійснено за допомогою використання математичного комплексу Aermod View v.8.8.9 (ліцензія

ISCAY0002896), рекомендованим до використання ВООЗ та Агентством США з охорони довкілля.

### Результати. Обговорення

За результатами гігієнічного аналізу проектної документації та звітів санітарно-епідеміологічної експертизи досліджуваних свиногокомплексів, встановлено невідповідність наявних розмірів СЗЗ до їх виробничої потужності. Так, серед підприємств високої потужності найбільшу потужність та розмір СЗЗ має свиногокомплекс на 54 тис. голів/рік при фактичній СЗЗ 860 м; найменші значення - свиногокомплекс на 32 тис. голів/рік - фактична СЗЗ становила 710 м. Серед підприємств середньої потужності найбільші значення у свиногокомплексу потужністю 12,2 тис. голів на рік при фактичній СЗЗ 360 м; найменші - свиногокомплекс з потужністю 11 тис. голів на рік при фактичній СЗЗ 200 м. За результатами проведених натурних вимірювань виявлено відсутність перевищень ГДК<sub>м.р.</sub> та ГДК<sub>с.д.</sub> для усіх досліджуваних речовин в атмосферному повітрі на межі СЗЗ та житлової забудови.

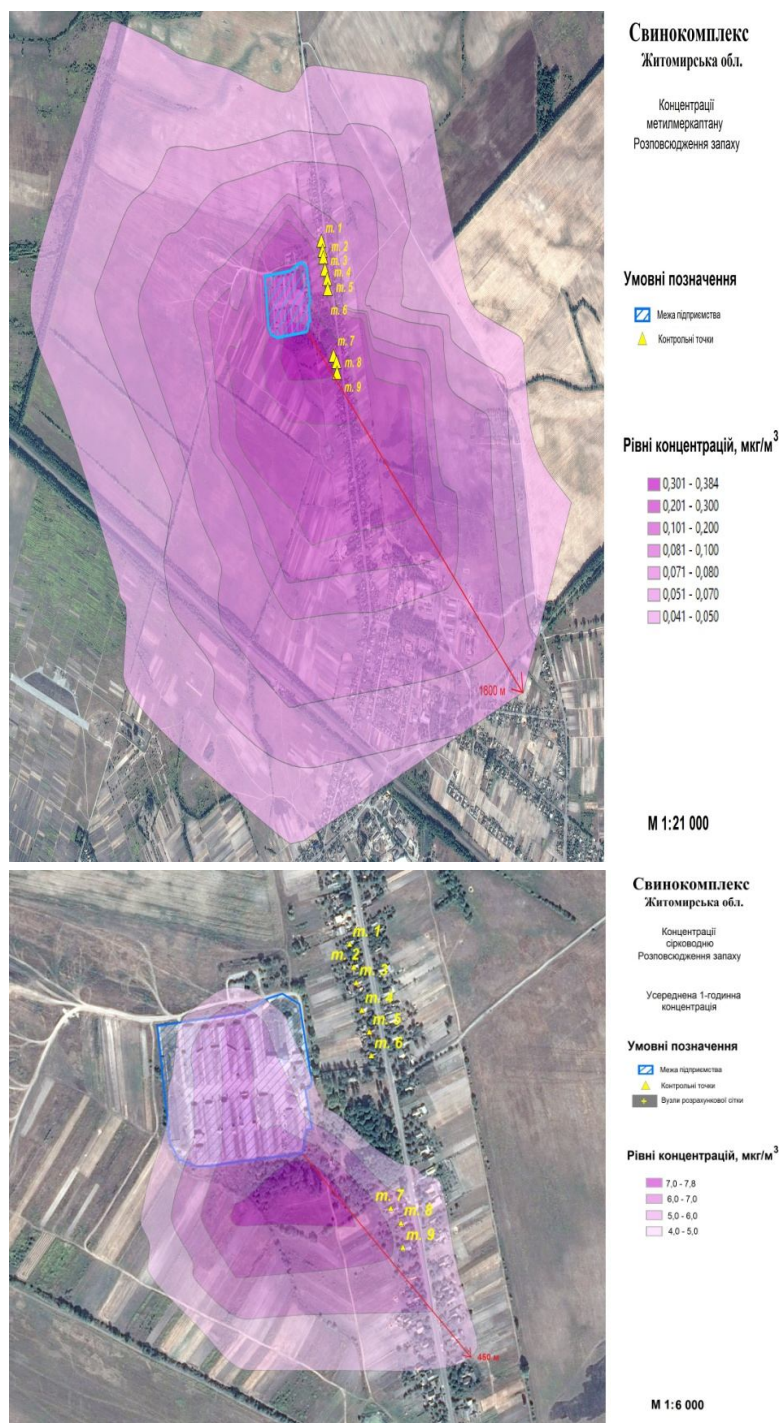
**Таблиця 1.** Концентрації хімічних забруднюючих речовин з вираженими запаховими властивостями в атмосферному повітрі (мг/м<sup>3</sup>) від свиногокомплексів високої потужності.

№ з/п	Хімічна забруднююча речовина з вираженими запаховими властивостями	Концентрація (мін -макс М ± м), мг/м <sup>3</sup> на відстані від джерела забруднення			Діючі в Україні нормативи, мг/м <sup>3</sup>	
		500	1500	2000	ГДК <sub>м.р.</sub>	ГДК <sub>с.д.</sub>
1.	Аміак	<u>1.8-2.3</u> 2,05±0,24	<u>0.067-0.16</u> 0,11±0,04	<u>0.009-0.045</u> 0,03±0.015	0,2	0,04
2.	пил НДЗС	<u>0.13-0.6</u> 0,36±0,18	<u>0.09-0.2</u> 0,14±0,07	<u>0.067-0.072</u> 0,07±0,01	0,5	0,15
3.	Сірководень	<u>0.007-0.082</u> 0,044±0,03	<u>0.0063-0.014</u> 0,01±0,004	<u>0.005-0.0075</u> 0,006±0,0015	0,008	-
4.	Метилмеркаптан	<u>0.00016-0.0002</u> 0,00018±0,00005	<u>0.0013-0.00017</u> 0,00015±0,00006	<u>0.00008-0.0001</u> 0,000045±0,000006	0,0001	-
5.	Диметиламін	<u>0.0025-0.003</u> 0,0027±0,0009	<u>0.0009-0.0025</u> 0,0017±0,0008	<u>0.00047-0.0011</u> 0,0008±0,00005	0,005	0,005

**Таблиця 2.** Концентрації хімічних забруднюючих речовин з вираженими запаховими властивостями в атмосферному повітрі (мг/м<sup>3</sup>) від свиногокомплексів середньої потужності.

№ з/п	Хімічна забруднююча речовина з вираженими запаховими властивостями	Концентрація (мін -макс М ± м), мг/м <sup>3</sup> на відстані від джерела забруднення			Діючі в Україні нормативи, мг/м <sup>3</sup>	
		500	1500	2000	ГДК <sub>м.р.</sub>	ГДК <sub>с.д.</sub>
1.	Аміак	<u>3.44-9.2</u> 6,35±1,8	<u>0.12-4.5</u> 2,31±6,4	<u>0.18-0.2</u> 0,19±0,1	0,2	0,04
2.	пил НДЗС	<u>0.88-1.22</u> 1,05±0,12	<u>0.075-0.6</u> 0,34±0,31	<u>0.13-0.46</u> 0,38±0,22	0,5	0,15
3.	Сірководень	<u>0.023-0.086</u> 0,054±0,026	<u>0.007-0.22</u> 0,11±0,09	<u>0.0056-0.0093</u> 0,008±0,0005	0,008	-
4.	Метилмеркаптан	<u>0.006-0.0095</u> 0,007±0,0022	<u>0.00016-0.006</u> 0,003±0,0014	<u>0.000077-0.0001</u> 0,00088±0,000055	0,0001	-
5.	Диметиламін	<u>0.0064-0.012</u> 0,009±0,005	<u>0.002-0.0055</u> 0,0037±0,0028	<u>0.0025-0.003</u> 0,0027±0,0009	0,005	0,005





**Рис. 1.** Результати математичного моделювання рівнів запаху для сірководню (ліворуч) та метилмеркаптану (праворуч) з усередненням в 24-години.

дови населених пунктів (табл. 1 та 2).

Відповідно до результатів проведеного анкетування населення, яке постійно проживає в населеному пункті на межі фактичної СЗЗ діючого свинокомплексу, встановлено, що з 126 опитаних 72% мають скарги на періодичне погіршення стану здоров'я, які вони

пов'язують з діяльністю зазначеного вище підприємства. Серед них скарги на періодичне запаморочення та головний біль мають 42%, на періодичне підвищення артеріального тиску - 31%, нудоту та блювання - 12%, появу кашлю та чхання - 4%, подразнення слизових оболонок очей - 2%. Вищесказане, обумовило проведення додаткових досліджень щодо визначення та оцінки можливого впливу діяльності свинокомплексів на здоров'я населення.

Останнім часом, наукова світова спільнота на підставі виконання двох міжнародних проектів:

1) обґрунтування даних щодо впливу забруднення повітря на здоров'я для перегляду європейських нормативів (проект REVINAAR);

2) оцінка ризиків для здоров'я від забруднення повітря в Європі (проект HRAPIE), дійшла до висновків щодо переваг використання математичного моделювання розсіювання хімічних речовин в приземному шарі атмосфери від викидів промислових об'єктів.

Отримані висновки були включені у вигляді змін до Директиви 2008/50/ЄС "Про якість атмосферного повітря та чистіше повітря для Європи". Доведено, що проведені розрахунки дозволяють не тільки оцінити гострий та хронічний вплив на здоров'я населення пріоритетованих полутантів, але й визначити рівні ризику при надходженні хімічних речовин до організму людини.

Таким чином, для моделювання (поширення) усереднених концентрацій забруднюючих речовин в приземному шарі атмосфери був використаний програмний комплекс ISC-AERMOD, до модулів якого введено метеорологічні дані, рельєф місцевості, параметри джерел та характеристики викидів, характеристика землекористування тощо. Територіальні особливості розташування промислових об'єктів та сільбищних територій були внесені та геокодовані за допомогою даних дистанційного зондування Землі та редактора карт ArcMap геоінформаційного пакету ArcGIS. В результаті було отримано усереднені 1-годинні, 24-годинні та річні концентрації досліджуваних хімічних речовин в приземному шарі атмосфери, які були порівняні з вітчизняними (ГДКм.р. та ГДКс.д.) та міжнародними (RfCacute та RfCchron) нормативами якості атмосферного повітря. Перевищень не визначено для жодної з досліджуваних хімічних сполук. Рівні ризику знаходяться на допустимому рівні для експонованого на-

селення.

Проте, при порівнянні усереднених концентрацій із нормативними значеннями порогу запахів для досліджуваних величин, було виявлено перевищення порогу запахів для сірководню (в 2,8 разів) та метилмеркаптону (в 2,6 рази) з усередненням в 24 години (рис.1). Усереднення таких же розрахунків за 1 рік перевищення не виявило.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проведені дослідження дозволили комплексно оцінити вплив забруднення атмосферного повітря на здоров'я населення від викидів свинокомплексів та зробити попередні висновки, що потребують подальших досліджень та розробки методичних рекомендацій. Так, встановлено, що при проведенні санітарно-епідеміологічної експертизи проектної (дозвільної) документації, відсутні перевищення нормативних показників якості повітря за даними проведених натурних досліджень для досліджуваних хімічних забруднюючих речовин з вираженими запаховими властивостями.

2. Визначено, що незважаючи на відповідність документів дозвільного характеру вимогам чинного санітарного законодавства України, надходять численні скарги від населення з приводу функціонування тваринницьких комплексів.

ринницьких комплексів.

3. Виявлено, що за результатами опитування населення у 72% опитаних спостерігаються скарги на періодичне погіршення самопочуття, пов'язане з діяльністю свинокомплексів.

4. Розраховано рівні усереднених концентрацій розсіювання досліджуваних хімічних речовин в приземному шарі атмосферного повітря та встановлено відсутність перевищень гігієнічних нормативів. Встановлено, що ризики для здоров'я експонованого населення знаходяться на допустимому рівні.

5. Визначено перевищення порогу запахів для сірководню (в 2,8 рази) та метилмеркаптону (в 2,6 рази) при оцінках впливу добової експозиції (період усереднення 24 години), що доводить про чутливість представлено у дослідженнях підходу при обґрунтуванні та встановленні розмірів СЗЗ.

Аналізуючи вищевикладене, зважаючи на зручність проведення математичного моделювання забруднення атмосферного повітря з урахуванням рівнів порогів запаху для досліджуваних хімічних речовин, його інформативність та економічну вигідність у порівнянні з проведенням натурних досліджень забруднення атмосферного повітря, використання даного підходу є перспективним для подальшого вдосконалення та впровадження у практику служб громадського здоров'я.

### Список посилань

1. ВНТП-АПК-02.05. Мінагрополітики України. (2005). Сви́нарські підприємства (комплекси, ферми, малі ферми). Київ.
2. МОЗ України. (1997). Державні санітарні правила охорони атмосферного повітря населених місць (від забруднення хімічними та біологічними речовинами): ДСП-201-97. - Київ.
3. Слаутенко, Є. Г. (2017). Гігієнічне значення забруднення повітря викидами сірководню зі свинарських комплексів високої потужності. *Довкілля та здоров'я*, 3 (83), 46-49.
4. Слаутенко, Є. Г. (2018). Нові інструменти оцінки небезпеки для здоров'я населення від забруднення атмосферного повітря свинокомплексами. *Медичні перспективи*, 1, 96-97.
5. Турос, О. І. (2007). *Можливості використання методології оцінки ризику в попереджувальному та поточному санітарному нагляді*. Планування та забудова населених місць: актуальні санітарно-гігієнічні та екологічні проблеми і шляхи їх вирішення, Матеріали наук.-практ. конф. Київ., 25-26.
6. Шкуро, В. В., Фещенко, К. Д., Махнюк, В. М. & Могильний, С. М. (2009). Сучасні гігієнічні аспекти функціонування тваринницьких комплексів в Україні. *Гігієна населених місць*, 53, 37-46.
7. *A Review of the reference dose and reference concentration process*. EPA/630/P-02/002F, December 2002 Final Report. (2002). Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. Retrieved from <https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-12/documents/rfd-final.pdf>.
8. Nicolai, R. & Pohl, S. (2005). *Understanding livestock odors*. Cooperative Extension Service Fact Sheet FS 925-A. South Dakota State University, Brookings, SD. Retrieved from <http://agbiopubs.sdstate.edu/articles/FS925-A.pdf>.

### References

1. VNTP-APK-02.05. Minahropolityky Ukrainy. (2005). Svinarski pidpriemstva (kompleksy, fermi, mali fermi). [VNTP-APK-02.05. Ministry of Agrarian Policy of Ukraine. (2005). Pig farms (complexes, farms, small farms)]. .Kyiv - Kiev.
2. MOZ Ukrainy. (1997). Derzhavni sanitarni pravyla okhorony atmosfernoho povitria naselenykh mist (vid zabrudnennia khimichnymy ta biolohichnymy rehovynamy): DSP -201-97. [Ministry of Health of Ukraine. (1997). State sanitary rules for the protection of atmospheric air of populated areas (from pollution by chemical and biological substances): - 201-97. Kyiv - Kiev.
3. Slautenko, Ye. H. (2017). Hihienichne znachennia zabrudnennia povitria vykydamy sirkovodniu zi svynarskykh kompleksiv vysokoi potuzhnosti. [Hygienic significance of air pollution by hydrogen sulfide emissions from pig-breeding complexes of high power]. *Dovkillia ta zdorovia - Environment and health*, 3 (83), 46-49.
4. Slautenko, Ye. H. (2018). Novi instrumenty otsinky nebezpeky dlia zdorovia naselennia vid zabrudnennia atmosfernoho povitria svynokompleksamy. [New tools for assessing the health risks of the population from atmospheric air pollution by pig farms]. *Medychni perspektivy - Medical perspectives*, 1, 96-97.
5. Turos, O. I. (2007). *Mozhlyvosti vykorystannia metodolohii otsinky ryzyku v poperedzhuvalnomu ta potochnomu sanitarnomu nahliadi*. Planuvannia ta zabudova naselenykh mist: aktualni sanitarno-hihienichni ta ekolohichni problemy i shliakhy yikh vyrishennia, Materialy nauk.-prakt. konf. [Possibilities of using the methodology of risk assessment in preventive and ongoing sanitary supervision. Planning and development of populated areas: actual sanitary and hygienic and environmental problems and ways of their solution, Materials of sciences. conf.]. Kyiv - Kiev, 25-26.



6. Shkuro, V. V., Feshchenko, K. D. Makhniuk, V. M. & Mohylnyi, S. M. (2009). Suchasni hiiienichni aspekty funktsionuvannya tvarynnytskykh kompleksiv v Ukraini. [Modern hygienic aspects of the functioning of livestock complexes in Ukraine]. *Hiiiena naselenykh mist - Hygiene of populated places*, 53, 37-46.
7. *A Review of the reference dose and reference concentration process*. EPA/630/P-02/002F, December 2002 Final Report. (2002). Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. Retrieved from <https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-12/documents/rfd-final.pdf>.
8. Nicolai, R. & Pohl, S. (2005). *Understanding livestock odors*. Cooperative Extension Service Fact Sheet FS 925-A. South Dakota State University, Brookings, SD. Retrieved from <http://agbiopubs.sdstate.edu/articles/FS925-A.pdf>.

**Турос Е.І., Слаутенко Е.Г., Петросян А.А., Моргулева В.В.**

#### **СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА ПРЕДПРИЯТИЯМИ СВИНОВОДЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ**

**Аннотация.** *Основной проблемой свиноводческих хозяйств Украины является несоответствие их мощности фактическим размерам санитарно-защитных зон, что приводит к риску негативного влияния запахового загрязнения на здоровье населения, проживающего в населенных пунктах поблизости. Цель проведенного исследования заключалась в комплексной оценке загрязнения атмосферного воздуха выбросами от комплексов по разведению свиней, содержащих частицы пыли и химические вещества с выраженными запаховыми свойствами. Исследования проводились в период с 2012 по 2015 гг. и охватывали деятельность 14 современных свинокомплексов средней и высокой мощности. В ходе исследования проведены натурные измерения загрязнения атмосферного воздуха и рассмотрены материалы санитарно-эпидемиологической экспертизы указанных предприятий. В рамках пилотного проекта проведен опрос местного населения и рассчитана математическая модель концентраций исследуемых химических веществ в приземном слое атмосферы, исходя из данных о пороги восприятия запаха для этих веществ. Установлено расхождение между существующими размерами охранных зон свинокомплексов и их производственными мощностями, при этом превышение концентраций исследуемых веществ в воздухе обнаружено не было. Из 126 респондентов 72% жалуются на периодическое ухудшение состояния своего здоровья, которое они связывают с деятельностью свинокомплекса. При математическом моделировании с усреднением в 24 часов обнаружено превышение порога запаха сероводорода (2,8 раза) и метилмеркаптана (в 2,6 раза). Сделаны выводы о перспективности метода математического моделирования распределения химических веществ в атмосферном воздухе с учетом их порога запаха.*

**Ключевые слова:** *атмосферный воздух, свинокомплексы, химические вещества, натурные измерения, запаховое загрязнение, математическое моделирование.*

**Turos O.I., Slautenko Ye.G., Petrosian A.A., Morguleva V.V.**

#### **MODERN POSSIBILITIES OF AIR POLLUTION ESTIMATION BY PIG INDUSTRY ENTERPRISES**

**Annotation.** *The main problem of pig farms in Ukraine is the mismatch of their capacity to the actual size of the sanitary protection zones, which leads to the risk of negative influence of odor pollution on the health of the population living in nearby settlements. The purpose of the study was to comprehensively assess the pollution of ambient air by emissions from pig breeding complexes containing dust particles and chemicals with pronounced odor properties. The research was conducted between 2012 and 2015 and covered the activities of 14 modern medium and high capacity pig farms. In the course of the study, natural measurements of ambient air pollution were carried out and materials of sanitary and epidemiological examination of these enterprises were examined. Within the framework of the pilot project, a survey of the local population was carried out and a mathematical model of the concentrations of the investigated chemical substances in the surface layer of the atmosphere was calculated, based on data on the odor threshold for these substances. The discrepancy between the existing dimensions of the protection zones of pig complexes and their production capacities was established, while the concentrations of the investigated substances in the air were not exceeded. Out of 126 respondents, 72% complain of a periodic deterioration in their health, which they associate with the pig complex. At mathematical modeling with averaging in 24 hours the excess of a threshold of a smell of hydrogen sulphide (2,8 times) and methylmercaptan (in 2,6 times) is found out. Conclusions are made about the prospects of the method of mathematical modeling of the distribution of chemical substances in ambient air, taking into account their odor threshold.*

**Keywords:** *ambient air, pig complexes, chemicals, field measurements, odor pollution, mathematical modeling.*

---

## НАУКОВІ ОГЛЯДИ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-43

УДК: 57:612:636

### НОВІ ДАНІ ЩОДО ДОЗРІВАННЯ ООЦИТІВ ТА ОТРИМАННЯ ЕМБРІОНІВ *IN VITRO*

Сарафінюк Л.А.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: lsarafinyuk@gmail.com

Статтю отримано 21 грудня 2017 р.; прийнято до друку 19 лютого 2018 р.

**Анотація.** Розглянуто останні наукові успіхи в отриманні ембріонів *in vitro*. Мета роботи - висвітлити нові дані щодо дозрівання ооцитів та отримання ембріонів *in vitro*. Ефективність різних допоміжних методів відтворення можна покращити обробкою гамет та ембріонів сублетальним гідростатичним тиском. Обдирання клітин кумулюсу з ооцита краще проводити через 44 год. від початку процедури дозрівання. Останні 11 год. дозрівання краще проводити у середовищі зі зниженим умістом NaCl. Уміст ліпідів в ооциті значно корелює з кількістю клітин гранульози на фолікул. Більші за розмірами пре- і постпубертатні ооцити характеризуються більшою здатністю до розвитку. Додавкою до середовища культивування гліцину призводить до збільшення у бластоцисті кількості клітин. Додавання фактора росту фібробластів до середовища культивування ооцит-кумулясних комплексів (ОКК) сприяє їх дозріванню та утворенню бластоцист. Нормалізація дозрівання ОКК зменшує поліспермію. Унесення в середовище культивування ОКК васкулярного ендотеліального фактора росту збільшує відсоток утворення бластоцист. Різні клітинні процеси потребують різної кількості коливань концентрації іонів кальцію. Температура рідини преовуляторного фолікула може бути показником якості ооцита. 14-денне культивування ОКК, вилучених з ранніх антральних фолікулів, на поліакриламідному гелі, завершується досягненням ооцитами більших розмірів. Удосконалено метод оптичного спостереження за заплідненням. Розроблено метод перевезення морул - бластоцист на далекій відстані. Уведення в середовище культивування ембріонів свині лізофосфатиду сприяє утворенню бластоцист. Висновок: останні літературні дані свідчать про те, що розроблено ряд різних способів покращення дозрівання ооцитів та отримання ембріонів *in vitro*.

**Ключові слова:** ооцит, ембріон, *in vitro*, культивування.

Культивування ембріонів *in vitro* негативно впливає на їх розвиток та якість, що вдалося показати, порівнявши профілі експресії генів з такими, отриманими від *in vivo* ембріонів. Припускають, що отриманий ембріонами стрес змінює метаболічні шляхи, зокрема надовго пригнічує окислювальне фосфорилування та активує гліколіз. А тому ставиться завдання покращити умови культивування [3]. Мета роботи - висвітлити нові дані щодо дозрівання ооцитів та отримання ембріонів *in vitro*. Аналіз зроблено на основі огляду статей та досліджень за 2016-2018 роки, користуючись базою PubMed.

Обдирання клітин кумулюсу з ОКК через 20 год від початку дозрівання збільшувало відсоток дозрілих порівняно з обдиранням через 0 і 44 год. незалежно від того, з фолікулів якого розміру були вилучені ОКК, але відсоток дозрілих ооцитів з морфологічно нормальним веретеном був більшим у випадку обдирання клітин кумулюсу через 44 год. від початку процедури дозрівання [4].

У результаті дослідження ролі інгібіторів раннього мейозу на дозрівання ооцитів свині виявили, що збільшення концентрації цього фактора викликає передчасний його початок, а виключення експресії одного, але не другого, з двох цих інгібіторів викликає його затримку. Виключення експресії другого інгібітора викликає зняття зупинки дозрівання на метафазі-II, що створює можливість для утворення пронуклеусів [6].

Виявлено, що ОКК, які дозрівали 44 год. у середовищі з 61,6 мМ NaCl (редукованим його умістом), або

хоча б лише останні 11 год., характеризувалися більшим умістом редукованого глутатіону порівняно з їх дозріванням у середовищі зі 108,0 мМ NaCl (ізотонічне середовище), що означає покращення цитоплазматичного дозрівання; більше утворювалося бластоцист 75,4-79,0% проти 60,2-85,8%). Ембріони, отримані переносом ядра соматичної клітини в ооцит, що дозрівав останні 11 год. у середовищі зі зниженим умістом NaCl, утворили значно більше бластоцист (53,5% проти 41,48%) [8].

Уважають, що вміст у клітині ліпідів, АТФ та ацетилованих гістонів відображає її енергетичний стан, а енергетичний стан ооцита тісно пов'язаний з його ростом та розвитком. Ріст ооцита супроводжується збільшенням клітин гранульози навколо нього, які постачають йому енергетичні субстрати. Удалося показати, що в ОКК з антральних фолікулів діаметром 3-5 мм уміст ліпідів в ооциті значно корелює з середньою кількістю клітин гранульози на фолікул та клітин кумулюсу на ОКК [13].

Ооцити препубертатних свиней характеризуються малим відсотком дозрівання порівняно з такими статевозрілих. Дозрілі постпубертатні ооцити характеризуються наявністю метафазі-II; відсутністю контакту між ооцитом та клітинами кумулюсу; відсутністю грубого ендоплазматичного ретикулуму та комплексів Гольджі; периферичною локалізацією кортикальних гранул; центральною локалізацією мітохондрій; везикулами; ліпідними краплями. Препубертатні ооцити характеризуються більшою варіативністю.

Більші пре- і постпубертатні ооцити характеризуються більшою здатністю до розвитку. Не знайдено різниці в густині мітохондрій в ооцитах різних груп [15].

Більшість умов культивування *in vitro* не досягають оптимальності для розвитку ембріонів. Про це свідчить різниця в експресії генів бластоцист, отриманих *in vitro* та *in vivo*. Додавання до середовища культивування 10 мМ гліцину призводить до збільшення у бластоцисті загальної кількості клітин. Але, мітохондріальна активність клітин бластоцисти, кількість копій мітохондріальної ДНК та транскриптів з них не змінилися порівняно з контролем. Незважаючи на покращення якості бластоцист від додавання гліцину в середовище культивування, їх трансплантація не завершилася народженням порослят, у той час як трансплантація контрольних завершилася успіхом [16].

Фактор росту фібробластів 10 є регулятором дозрівання ОКК. Відсоток ОКК, що розрослися повністю, а ооцити досягли стадії метафази-II, у середовищі з 10 нг/мл цього фактора росту був значно більшим, ніж у контролі. Відсоток дроблення, утворення бластоцист та кількості клітин у них були значно більшими у середовищі з 10 та 50 нг/мл цього фактора [19].

Якщо ооцит ссавця дозріває нормально, він здатний допустити до запліднення лише один спермій та трансформується у доімплантаційний ембріон. Дозрівання ОКК супроводжується безперервними біохімічними та молекулярними змінами. Це вказує на те, що експресія генів у незрілому та зрілому ооцитах сильно відрізняється. Дослідження показали суттєву активацію генів, пов'язаних з морфологією ооцитів, клітинною міграцією та адгезією, міжклітинними взаємодіями, реорганізацією мікротрубочок, проліферацією, диференціацією. Припускають, що більшість генів морфогенезу ооцита можуть бути причетними до його дозрівання [1].

Як результат культивування ОКК *in vitro*, відсоток дозрілих ооцитів більший у тому випадку, коли їх вилучають з фолікулів середнього розміру (3-6 мм в діаметрі) порівняно з випадком, коли їх вилучають із малих фолікулів (0,5-3 мм в діаметрі). Концентрація васкулярного ендотеліального фактора росту була більшою в середовищі культивування ОКК з фолікулів середнього розміру, а тому, коли ОКК з фолікулів малого розміру культивували в середовищі з підвищеною концентрацією цього фактора росту (200 нг/мл) протягом перших 20 год. дозрівання, значно збільшився відсоток дозрівання ооцитів та утворення з них бластоцист після партеногенетичної активації [2].

Загальновідомо, що активація ооцита залежить від іонів кальцію. Згідно зі стандартною моделлю перетворення сигналу, іони кальцію управляють мейотичним перетворенням ядра ооцита в результаті запліднення організму усіх видів, що їх вивчали дотепер. Але, виявилось, що зміни концентрації іонів кальцію під час активації ооцита є видозалежними. В одних видів (наприклад у амфібій) має місце лише одне коливання її вели-

чини, а в інших (у ссавців) - більше, - осциляція. І тим не менше, для активації ооцита ссавця достатньо лише одного коливання. Та різні клітинні процеси потребують різну кількість коливань концентрації іонів кальцію. Припускають, що важлива не стільки частота осциляції, скільки сумація ефектів кожного коливання [5].

З 1980 року декілька досліджень, з використанням хірургії та анестезії, показали, що температура преовуляторного фолікула нижча за температуру інших тканин яєчника кролиці, корови, свині та людини. Зараз результати тих досліджень знайшли подальше підтвердження шляхом використання лише термісторного зонда, - уведенням його в преовуляторний фолікул [7].

Відомо, що С-фікоціанін, білок із мікроводоростей, характеризується антиоксидантними властивостями та інактивує вільні радикали. Додавання його до середовища дозрівання ооцитів свині *in vitro* не покращило дозрівання їх ядер, але і концентрації 5 мкг/мл значно збільшувало утворення бластоцист та процент виходу їх із прозорої оболонки після партеногенетичної активації. А після уведення спермія в ооцит значно збільшувалася кількість клітин у бластоцисті [10].

Мелатонін характеризується антиоксидантними властивостями, зокрема може захищати гамети та ембріони від пошкодження активними формами кисню. Було виявлено, що доданий до середовища запліднення ооцитів у концентрації 1мМ він не впливає на відсоток пенетрованих, моноспермних та запліднених гамет, дроблення та утворення бластоцист порівняно з контролем. Він не вплинув також на функціональність спермій, уключаючи цілісність їх плазматичної мембрани та акросоми, та на апоптоз, незважаючи на тривалість інкубування [11].

Головна відмінність між культивуванням фолікулів *in vivo* та *in vitro* - жорсткість субстрату, на якому вони ростуть. Знайдено, що 14-денне культивування ОКК, вилучених з ранніх антральних фолікулів, на поліакриламідному гелі, порівняно без нього, завершується досягненням ооцитами більших розмірів, більшим умістом ліпідів та АТФ, більшою ацетиляцією лізину та більшою здатністю досягати стадії бластоцисти після запліднення [14].

Відомо, що протягом запліднення *in vitro* ооцитів ссавців осциляції концентрації іонів кальцію в них повновлюють їх клітинний цикл та запускають блокування поліспермії. Постало завдання розробити метод оптичного спостереження за зв'язком між цими процесами. Його вирішення дало змогу зареєструвати періодичність осциляцій в ембріонів миші (7-8 протягом перших двох годин) та відмітити, що використання даного методу не затримувало розвитку ембріонів і не шкодило народженню потомства [17].

Ресвератрол і мелатонін характеризуються антиоксидантними властивостями, а тому їх запропонували використовувати для того, щоб посприяти дозріванню ооцитів свині *in vitro*. Комбіноване застосування цих

агентів дозволило отримати значно більше бластоцист і клітин у них після уведення спермія в яйцеклітину. Було зроблено висновок, що ці агенти діють синергічно, покращують дозрівання ядра ооцита та сприяють розвитку ембріонів [9].

З метою досягнення більшої зручності в утриманні ембріонів *in vitro* розробили спеціальні умови їх зберігання, які включали в себе середовище NCSU-23, доповнене бичачим сироватковим альбуміном та речовиною хепес, буферні властивості якого дозволили відмовитися від продування середовища вуглекислим газом. Використання цієї стратегії дало можливість перевозити свіжі ембріони (морули - бластоцисти) на далекі відстані без застосування рідкого азоту [12].

Модифікації середовища культивування, включаючи додавання різних факторів, важливі для дозріван-

ня ооцитів та отримання ембріонів *in vitro*. Уведення в середовище культивування ембріонів свині лізофосфатиду (органічна кислота) з четвертого до сьомого дня цього процесу покращує утворення бластоцист і допомагає розвитку доімплантаційних ембріонів, хоча кількість клітин у бластоцистах не збільшувалося [18].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Останні літературні дані свідчать про те, що розроблено ряд різних нових способів покращення дозрівання ооцитів та отримання ембріонів *in vitro*.

У перспективі розроблені нові способи покращення дозрівання ооцитів та отримання ембріонів *in vitro* дадуть можливість підвищити репродуктивний потенціал тварин та будуть використані в медицині.

### Список посилань - References

- Budna, J., Bryja, A., Celichowski, P., Kahan, R., Kranc, W., Ciesiyika, S. ... Kempisty B. (2017). Genes of cellular components of morphogenesis in porcine oocytes before and after IVM. *Reproduction*, 154 (4), 535-545. DOI: 10.1530/REP-17-0367.
- Bui Thi Tra, M. I., Nguyen, K. X., Karata, A., Ferre, P., Tran, M. T., Wakai, T. & Funahashi, H. (2017). Presence of vascular endothelial growth factor during the first half of IVM improves the meiotic and developmental competence of porcine oocytes from small follicles. In Bui Thi Tra, M. I. (Ed.). *Promoting effects of vascular endothelial Growth factor (vegf) on the competence of Oocytes derived from small follicles*. <http://dx.doi.org/10.1071/RD16321>.
- Cagnone, G. & Sirard, M-A. (2016). The embryonic stress response to in vitro culture: insight from genomic analysis. *Reproduction*, 152 (6), R247-R261. DOI: 10.1530/REP-16-0391.
- Ferre, P., Bui, Tra Mi Thi, Wakai, T. & Funahashi, H. (2016). Effect of removing cumulus cells from porcine cumulus-oocyte complexes derived from small and medium follicles during IVM on the apoptotic status and meiotic progression of the oocytes. *Theriogenology*, 86 (7), 1705-1710. <http://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.05.024>.
- Ferrer-Buitrago, M., Bonte, D., De Sutter, P., Leybaer, L. & Heindryckx, B. (2017). Single Ca<sup>2+</sup> transients vs oscillatory Ca<sup>2+</sup> signaling for assisted oocyte activation: limitations and benefits. *Reproduction*, 155 (2), R105-R119. DOI: 10.1530/REP-17-0098.
- Fujioka Y. A., Asuka Onuma, Wataru Fujii, Koji Sugiura & Kunihiro, Naito. (2016). Analyses of EMI functions on meiotic maturation of porcine oocytes. *Molecular Reproduction & Development*, 83 (11), 983-992. DOI 10.1002/mrd.22738.
- Hunter, R. H. F., Lopez-Gatiu, F. & Lopez-Albors, O. (2017). Temperature gradients in vivo influence maturing male and female gametes in mammals: evidence from the cow. *Reproduction, Fertility and Development*, 29 (12), 2301-2304. <http://dx.doi.org/10.1071/RD17089>.
- Lee, J., Lee, H., Lee, Y., Park, B., Elahi, F., Seung Tae Lee ... Lee, E. (2016). In vitro oocyte maturation in a medium containing reduced sodium chloride improves the developmental competence of pig oocytes after parthenogenesis and somatic cell nuclear transfer. *Reproduction, Fertility and Development*, 80, 753-762. <http://dx.doi.org/10.1071/RD15488>.
- Lee S. S., Jin, J-X, Taweechaipaisankul, A., Kim, G. A. & Lee, B. C. (2018). Synergistic effects of resveratrol and melatonin on in vitro maturation of porcine oocytes and subsequent embryo development. *Theriogenology*, 114, 191-198. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2018.03.040.
- Liang, S., Guo, J., Jin, Y. X., Yuan, B., Zhang, J-B. & Kim, N-H. (2017). C-Phycocyanin supplementation during in vitro maturation enhances pre-implantation developmental competence of parthenogenetic and cloned embryos in pigs. *Theriogenology*, 106, 69-78. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.09.001.
- Martinez, C. A., Nohalez, A., Cuello, C., Roca, J., Gil, M.A., Martinez, E.A. & Parrilla, I. (2016). Effects of melatonin added to gamete co-incubation medium on sperm functionality and in vitro production of porcine embryos. *Animal Reproduction Science*, 169, 130. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anireprosci.2016.03.082>.
- Martinez, C.A., Nohalez, A., Parrilla, I., Lucas, X., Sanchez-Osorio, J., Roca, J. ... Gil, M. A. (2018). Simple storage (CO<sub>2</sub>-free) of porcine morulae for up to three days maintains the in vitro viability and developmental competence. *Theriogenology*, 108, 229-238. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.12.001.
- Munakata, Y., Ichinose, T., Ogawa, K., Itami, N., Tasaki, H., Shirasuna, K. ... lwata, H. (2016). Relationship between the number of cells surrounding oocytes and energy states of oocytes. *Theriogenology*, 86 (7), 1789-1798.e1. doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.05.036.
- Munakata, Y., Kawahara-Miki, R., Shirasuna, K., Kuwayama, T. & lwata, H. (2017). Polyacrylamide gel as a culture substrate improves in vitro oocyte growth from porcine early antral follicles. *Mol. Reprod. Dev.* 84 (1), 44-54. DOI 10.1002/mrd.22758.
- Pedersen, H. S., Callesen, H., Llvendahl, P., Chen, F., Nyengaard, J. R., Nikolaisen, N. K. ... Hyttel, P. (2016). Ultrastructure and mitochondrial numbers in pre- and postpubertal pig oocytes. *Reproduction, Fertility and Development*, 28, 586-598. <http://dx.doi.org/10.1071/RD14220>.
- Redel, B. K., Spate, L. D., Lee, K., Mao, J., Whitworth, K. M. & Prather, R. S. (2016). Glycine supplementation in vitro enhances porcine preimplantation embryo cell number and decreases apoptosis but does not lead to live births. *Molecular Reproduction & Development*, 83, 246-258. doi: 10.1002/mrd.22618.
- Satouh, Y., Nozawa, K., Yamagata, K., Fujimoto, T. & Ikawa, M. (2017). Viable offspring after imaging of Ca<sup>2+</sup> oscillations

- and visualization of the cortical reaction in mouse eggs. *Biology of Reproduction*, 96 (3), 563-575. doi:10.1093/biolre/iox002.
18. Min-Young, S., Lee, S.-E., Son, Y.-J., Park, Y.-G., Jeong, S.-G., Kim, E.-Y. & Park, S.-P. Lysophosphatidic acid accelerates development of porcine embryos by activating formation of the blastocoel. (2018). *Mol. Reprod. Dev.*, 85, 62-71. DOI: 10.1002/mrd.22938.
19. Son, Y.-J., Lee, S.-E., Hyun, H., Shin, M.-Y., Park, Y.-G., Jeong, S.-G., & Park, S.-P. (2016). Fibroblast growth factor 10 markedly improves in vitro maturation of porcine cumulus-oocyte complexes. *Molecular Reproduction & Development*, 84 (1), 67-75. DOI: 10.1002/mrd.22756.

**Сарафинюк Л.А.**

#### **НОВЫЕ ДАННЫЕ ОТНОСИТЕЛЬНО СОЗРЕВАНИЯ ООЦИТОВ И ПОЛУЧЕНИЯ ЭМБРИОНОВ IN VITRO**

**Аннотация.** Рассмотрены последние научные успехи в получении эмбрионов *in vitro*. Цель работы - представить новые данные относительно созревания ооцитов и получения эмбрионов *in vitro*. Эффективность разных вспомогательных методов воспроизведения можно улучшить обработкой гамет и эмбрионов сублетальным гидростатическим давлением. Обдирание клеток кумулюса из ооцита лучше проводить через 44 часа от начала процедуры созревания. Последние 11 часов созревания лучше проводить в среде со сниженным содержанием NaCl. Содержание липидов в ооците значительно коррелирует с количеством клеток гранулёзы на фолликул. Большие по размерам пре- и постпубертатные ооциты характеризуются большей способностью к развитию. Прибавление к среде культивирования глицина приводит к увеличению количества клеток у бластоцист. Добавка фактора роста фибробластов к среде культивирования ОКК содействует их созреванию и образованию бластоцист. Нормализация созревания ОКК уменьшает полиспермию. Внесение в среду культивирования ОКК васкулярного эндотелиального фактора роста увеличивает процент образования бластоцист. Разные клеточные процессы требуют разного количества колебаний концентрации ионов кальция. Температура жидкости преовуляторного фолликула может быть показателем качества ооцита. 14-дневное культивирование ОКК, изъятых из ранних антральных фолликулов, на полиакриламидном геле, завершается достижением ооцитами больших размеров. Усовершенствовано метод оптического наблюдения за оплодотворением. Разработано метод транспортировки морул - бластоцист на дальние расстояния. Введение в среду культивирования эмбрионов свиньи лизофосфатида содействует образованию бластоцист. Вывод: последние литературные данные свидетельствуют о том, что разработано ряд разных способов улучшения созревания ооцитов и получения эмбрионов *in vitro*.

**Ключевые слова:** ооцит, эмбрион, *in vitro*, культивирование.

**Sarafinyuk L.A.**

#### **NEW DATA CONCERNING OOCYTE MATURATION AND EMBRYO PRODUCTION IN VITRO**

**Annotation.** It is reviewed last science data concerning oocyte maturation and pig embryo production *in vitro*. The aim of the work is to present new data concerning oocyte maturation and embryo production *in vitro*. Efficiency of different assistant reproductive methods can be improved by treatment of gametes and embryos with sublethal hydrostatic pressure. COCs denudation is better to perform 44 hours from the initiation of maturation procedure. Last 11 hours of maturation is better to perform in medium with decreased quantity of NaCl. Lipid content in oocyte significantly correlates with number of granulose cells per follicle. Larger size pre- and post pubertal oocytes are characterized by greater ability to development. Supplementation of culture medium with glycine leads to increase number of blastocyst cells. Addition of fibroblast growth factor to COCs culture medium benefits its development and blastocyst formation. COCs maturation normalization decreases polyspermy. Bringing endothelial growth factor in COCs medium culture increases rate of blastocyst formation. Different cells processes require different quantity of calcium ion oscillations. Temperature of liquid of preovulatory follicle can be indicator for oocyte quality. 14-days culture of COCs, recovered from early antral follicles, on polyacrylamide gel, results in achievement of larger size oocytes. It is improved method for optical observation of fertilization. It is worked out morula - blastocyst transportation for long distances. Introduction of Lysophosphatidic acid accelerates development of porcine embryos by activating formation of the blastocoel. Conclusion: last literature data show that row of different means of improvement for oocyte maturation and obtaining embryo *in vitro* is worked out.

**Keywords:** oocyte, embryo, *in vitro*, culture.

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-44

УДК: 616-091:616.831-005.4/.1-07-08-084

## ІШЕМІЧНИЙ ТА ГЕМОРАГІЧНИЙ ІНСУЛЬТ: ПАТОМОРФОЛОГІЯ, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА

Гаврилюк А.О., Король Т.М., Сорокоумов В.П., Жарлінська Р.Г., Даценко Г.В., Орлова Д.О.  
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21000)

Відповідальний за листування:  
e-mail: dasha.orlova536@gmail.com

Статтю отримано 19 грудня 2017 р.; прийнято до друку 21 лютого 2018 р.

**Анотація.** Мета роботи - проаналізувати основи патоморфології ішемічного та геморагічного інсульту, а також принципи діагностики, профілактики та лікування, що унеможливають вторинний розвиток відповідних патологій. Аналіз зроблено на основі огляду статей та досліджень за 2010-2017 роки, користуючись базами PubMed, eLIBRARY.RU, Web of Science. Згідно останніх даних, щороку порушення мозкової діяльності розвивається у 16 млн. жителів планети, з них 6 млн. помирають. Більшість випадків інсульту припадає на країни з низьким та середнім рівнем достатку. В Україні ця проблема тривалий час залишалася недооціненою, порівняно з розвиненими країнами світу, де профілактику і боротьбу з наслідками гострих порушень мозкового кровообігу давно визнано найголовнішими завданнями сучасної медицини. Кілька десятиліть тому частка пацієнтів молодше 60 років серед пацієнтів з діагностованим інсультом становила не більше 20%, на сьогоднішній день цей показник виріс до 35%, а в деяких регіонах України - до 40%. Рівень летальності досягає 40% протягом місяця і 54% протягом року, але половина смертей настає в перші дві доби. Найбільш частим є виникнення ішемічного інсульту як наслідок тромбозу, тромбоемболії чи облітерації атеросклерозною бляшкою. В 60% випадків інсульт або інфаркт мозку є наслідком атеросклерозу. Найчастіше місцем локалізації є басейн середньої мозкової артерії. Інфаркт характеризується, перш за все, ішемічними змінами нервових клітин та глії, судини найбільш стійкі до ішемії. Для нейронів найбільш характерними є зміни за гіперхромним типом, які супроводжуються пікнозом та руйнуванням клітинних елементів. Далі процес поширюється на глію. Геморагічний інсульт, на відміну від ішемічного, виникає на фоні підвищеного тиску. Артеріальна гіпертензія призводить до зміни проникності стінок судин, виникає плазматичне просочування, некрози, утворюються мікроаневризми, що розриваються, і як наслідок - крововилив. Місце локалізації пов'язане з особливостями ангіоархітектоніки: це - підкіркові вузли та зоровий горб. Може утворюватися порожнина, заповнена кров'ю, або виникає набряк мозкової речовини, що поступово наростає до утворення гліомезодермального рубця чи кісти. Важливо вчасно діагностувати даний тип патологій. Діагноз встановлюється на основі клінічної картини, даних анамнезу, дослідження спинномозкової рідини та методів інструментальних досліджень. Основним є термінова госпіталізація хворих. При ішемічному інсульті лікування направлено на покращення кровопостачання мозку, при геморагічному - на зниження артеріального тиску, ліквідацію набряку мозку та підвищення згортальної властивості крові. В профілактиці цереброваскулярних хвороб важливу роль відіграє корекція факторів ризику. Таким чином, патоморфологічна картина різних типів інсульту є досить різною. При ішемії спостерігаються ураження нервових клітин та глії. Для геморагічного інсульту властивим є пошкодження стінки судин, що призводить до крововиливів з некротизацією тканин. При діагностиці цереброваскулярних хвороб основним є застосування саме сучасних інструментальних методів дослідження. Вчасна профілактика серцево-судинних захворювань та корекція факторів ризику унеможливує виникнення інсульту.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, тромбоз, некроз, крововилив.

Мета роботи - проаналізувати основи патоморфології ішемічного та геморагічного інсульту, а також принципи діагностики, профілактики та лікування, що унеможливають вторинний розвиток відповідних патологій.

Аналіз зроблено на основі огляду статей та досліджень за 2010-2017 роки, користуючись базами PubMed, eLIBRARY.RU, Web of Science.

Цереброваскулярні хвороби - група захворювань, що характеризується порушенням мозкового кровообігу та змінами в церебральних судинах. Велика частка розвитку цих патологій припадає на порушення з боку серцево-судинної системи. Згідно останніх даних МООЗ, щороку в Україні стається понад 111 тисяч нових випадків інсульту. Вони є основною причиною смертності та інвалідизації населення. Третина їх виникає у людей працездатного віку. Доля ішемічних інсультів у загальній структурі гострих порушень мозкового кровообігу скла-

дає близько 70-80%. Багато інсультів - це крововиливи. Спонтанні внутрішньомозкові крововиливи (ВМК) становлять від 9 до 27% усіх гострих порушень мозкового кровообігу.

Патоморфологія. Найпоширенішими серед цереброваскулярних захворювань є ішемічні інсульти, які властиво називати інфаркт мозку. Вони з'являються внаслідок атеросклерозу, тромбозу чи емболії. Відомо, що ділянка інфаркту формується поступово, починаючи від первинного ядра некрозу. Було досліджено, що при його виникненні спостерігаються нейронні, гліальні та судинні порушення [6].

Ішемія за атеросклеротичним типом є досить поширеною, деякою мірою вона залежить і від морфології атеросклерозної бляшки. При формуванні гіпоехогенних бляшок, що складаються з молодих сполучнотканинних елементів, ліпідів та клітин крові спостерігаєть-

ся прогресуючий ріст зі швидким звуженням просвіту судин [10]. Ішемія найчастіше відбувається в місцях, що є найсприятливішими для гіпоксії, звідки слідує, що необоротні зміни в нейронах, їх загибель починаються протягом 6-8 хвилин після ураження. Найчастіше ішемічні зміни виникають внаслідок атеростенозу або тромбозу інтра- та екстракраніальних артерій каротидної чи вертебро-базиллярної системи мозку [1, 20]. Ступінь прогресування некрозу залежить від стану судин мікроциркуляторного русла. Наявність мікротромбів, що складаються з адгезивних еритроцитів, провокує обтурацію просвіта судин. Це пояснюється здатністю еритроцитів повторювати конфігурацію плазмолемі судин [14]. Досліджено, що значна частка інсультів виникає внаслідок виникнення SVD (захворювання дрібних судин мозку). Це порушення формується через старіння гематоенцефалічного бар'єру, амілоїдну ангіопатію, зменшення дренажу інтерстиціальної рідини [26]. Найчастіше враження ішемічними змінами відбувається в нейронах пірамідного шару кори, клітинах Пуркінє та нейронах зони Зімера гіпокампа. Ці клітини скоріше вражаються деструктивними змінами та апоптозом. Також спостерігається зменшення щільності нейронів молекулярного та пірамідного шару, зменшення площі та об'єму перикаріонів, їх ядер та цитоплазми. Внаслідок гибелі невеликих груп пірамідних клітин розвивається гліоз [4, 23]. Під мікроскопом на початкових етапах помітне набухання нервових клітин, блідість протоплазми, цитоліз. З'являються зернисті шари з жировими включеннями, тучними клітинами. Далі формується некроз із пошкодженням нейронів. Осередок виглядає як розм'якшення сірого кольору з проліферацією волокнистих астроцитів. Зона некрозу оточена ділянкою інфільтрації лейкоцитів, в якій зміни нервових клітин мають зворотній характер. Вона має назву ішемічна напівтінь. Процес закінчується формуванням рубця, утворенням порожнини, заповненою серозною рідиною. Інколи макроскопічно не вдається визначити зону некрозу чи рубця. Для перифокальних зон з відсутніми ультраструктурними ознаками некрозу властива поява мозаїчно розташованих стазів та престазів. Саме вони є маркерами появи некрозу в мозку. Рухаючись разом з електроннооптичними "порожніми" судинами, вони створюють строкату картину внутрішньої ультраструктури судинної сітки. Відсутні ознаки гематоенцефалічного обміну. Ще одним проявом некрозу є редукований кровотік, що виникає через безладну, суцільну агрегацію еритроцитів - сладжування. При цьому проявляються метаболічні зміни в стінці судин, що свідчать про перебудову внутрішньоклітинного метаболізму в ендотеліоцитах та перичитах у відповідь на зміни в рибосомах. Збільшується кількість мікрворсинок на внутрішній поверхні ендотелію, наявна гіперплазія ЕПС. Відбувається міграція клітин крові в навколишню тканину з наступним розпушенням мембрани та відторгненням її неклітинного компоненту від плазмолемі [4,

16]. Дані ультраструктурні зміни супроводжуються набряком астроцитарних відростків, накопиченням тіл гліальних клітин навколо змінених елементів.

Ішемія за емболічним типом характеризується в більшості випадків закупоркою емболом артерії та приєднанням геморагічного компоненту. Тромбоембол переважно не пов'язаний з деендотелізованою стінкою судини, внаслідок цього проявляється гомогенізація, ущільнення тромбоемболічних мас та поява гемосидерину.

Досліджена також патоморфологія гемодинамічного інсульту, що виникає внаслідок ішемії за типом серцево-судинної недостатності: вільний просвіт мозкової артерії, за виключенням наявності атеросклерозної бляшки, відсутність пареза стінки артерії, не пошкоджений ендокард без наявності тромбів. Максимальні морфологічні зміни в головному мозку спостерігаються протягом перших 2-3-х діб після ішемічного ураження. У цей період з'являється чітка межа колікваційного некрозу. Присутній цитоліз, хроматоз, що характеризується зникненням цитоплазматичних включень, розщепленням мембранних структур, відсутністю рибосом, гіперхроматоз, розпад мієліну в нервових волокнах білої речовини. В перифокальній зоні наявні дисгемічні порушення, а навколо неуразених ділянок виникає периваскулярний та перичелюлярний набряк білої речовини. Внаслідок цих змін мозок має дірчасту структуру [7].

Диференціюють також білі інфаркти та червоні. Перші характеризуються набряком нервових клітин, мають в'ялу та бліду консистенцію, виникають в різних ділянках мозку. Другим властива обмежена зона червоного кольору, розвиваються в сірій речовині, перш за все, в корі. Червоні інфаркти подібні до геморагічних інсультів, але відрізняються від останніх тим, що їх виникненню передують поява ішемії: слідом за закупоркою артерії, периферичні судини омертвілої тканини переповнюються кров'ю, що надійшла по колатераліям, виникає крововилив. Геморагічний інфаркт має чітку межу. Геморагічний інсульт чіткої межі не має. Відмінністю інфаркту від інсульту є локалізація: перший виникає в ділянці кори або мозочка, другий - ділянка таламуса або моста [2].

Поява геморагічного інсульту провокується виникненням судинних мальформацій, та основним етіологічним чинником виникнення є підвищений артеріальний тиск. Викликаний гіпертензією внутрішньочерепний крововилив виникає якнайглибше, а саме - в басейнах магістральних судин, у місці розташування судин підкіркових вузлів та зорового горба. Це пов'язано з особливостями ангіоархітекτονіки [22, 24]. Для цієї патології характерним є поява судинних порушень та вогнищевих зворотних змін нервової тканини. Внутрішньочерепні крововиливи виникають внаслідок розриву патологічно зміненої судини (аневризми), або в результаті злиття дрібних вогнищ крововиливів, які виникають шляхом діapedезу [4]. Навколо гематоми виражений набряк, що виникає внаслідок порушення перфузії

та гемодинаміки. Крім набряку, спостерігається відшарування тканини внутрішньої капсули та руйнування нервових клітин за типом апоптозу та гідропічної дистрофії. Перифокальна ділянка формується з губчастої тканини через утворення гемокоагулянту та його відділення від плазми з подальшим просоченням в нервову тканину. В перифокальній зоні розвивається гліоліз - це регіонарні зміни в астроцитах та олігодендроцитах. Яскраво виражений перичелюлярний та периваскулярний набряк мозку, що сприяє формуванню губчастої структури паренхіми. Перифокальна зона не обмежується лише ділянкою крововиливу. Присутня місцева запальна реакція, що проявляється інфільтрацією нейтрофілів та макрофагів [12, 15].

Спостерігаються явища центрального та периферійного хроматолізу в пірамідних нейронах III та V шарів неокортексу вже на 3-4 годину з моменту ішемії. З'являється ацидофілія цитоплазми, наявні деформації ядра [9]. Також негативну роль, крім механічного пошкодження тканин гематомою, відіграють фактори крові. Наявність певних елементів крові в тканинах мозку стимулює загибель нейронів [18].

Діагностика. Діагностика інсульту проводиться на основі: даних анамнезу, клінічної картини, дослідження спинномозкової рідини, КТ або МРТ, ЕКГ, реоенцефалографії, ЕхоЕГ, електроенцефалографії, лабораторних досліджень крові. Саме для виявлення вогнищевої ішемії найбільш точним методом є МРТ- або КТ-ангіографія з контрастною речовиною. Можливості МРТ дозволяють побачити постгеморагічні лакуни з ознаками розпаду гемоглобіну при гострій формі інфаркту мозку [3]. Диференційно-діагностичні ознаками двох видів інсульту будуть:

- спинномозкова рідина при геморагічному інсульті буде кров'янистою або ксантохромною, при ішемічному - прозорою із збільшенням кількості білка;
- на ехоенцефалографії при геморагічному інсульті буде зображено зміщення М-ека, при ішемічному - симетричне розташування М-ека;
- при електроенцефалографії внаслідок геморагічного інсульту спостерігатимуться дифузні зміни біопотенціалів мозку, внаслідок ішемічного - міжпівкулева асиметрія, негрубі локальні зміни;
- у результаті проведення ангіографії при геморагічному інсульті - зміщення інтрацеребральних судин, при ішемічному - незаповнення судин в басейні закупореної тромбом судини, наявність стенозу;
- результатом КТ при геморагічному інсульті буде видиме світле вогнище крововиливу, при ішемічному - ділянка інфаркту темна [8, 17, 19, 21]. Сучасним методом нейромоніторингу інсульту є метод оцінки оксигенації мозку - церебральна оксиметрія. Він базується на моніторингу оксигенації та вмісту певних біохімічних субстратів в крові, що відтікають від мозку, в інтерстиційній рідині та лікворі. Також ЦОМ можна системно використовувати як засіб оцінки ефективності препаратів, що підвищують артеріальний тиск та церебраль-

ну перфузію для корекції ішемії [8].

Лікування. Консервативним методом лікування для пацієнтів з ішемічним інсультом є, в першу чергу, антитромбоцитарна терапія, а також використання статинів та покращення способу життя. За даними досліджень, призначення антиоксидатної терапії призводить до позитивної динаміки у хворих з різними видами інсульту. Широко використовують у лікуванні препарат янтарної кислоти цитофлавін, який стимулює вироблення додаткової кількості АТФ. Крім того призначають аскорбінову кислоту, актовегін та мілдронат. Пацієнтам з крововиливами, що призводять до геморагічного інсульту, показано застосування препаратів, що гальмують фібринолітичну активність крові. При неефективності попереднього методу лікування можливе проведення ангіопластики чи ангіопластики зі стентуванням при звуженні артерії більше 70% чи навіть 50%. Гемікраніектомія, що полягає у видаленні великої зони мозкового черепа, рекомендується при злочиному інфаркті мозку. Це допомагає уникнути значного підвищення внутрішньомозкового тиску і зниження церебральної перфузії [5, 13].

Профілактика. Згідно останніх досліджень, більшість пацієнтів тривалий час перед виникненням інсульту хворіли серцево-судинними захворюваннями, а отже, основою профілактики даної патології є корекція факторів ризику. До таких відносять: артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, ІХС, шкідливі звички [11]. Проведення тромболітичної терапії - це перше, що варто зробити при профілактиці даного захворювання. Найчастіше використовується внутрішньовенне введення рекомбінантного тканинного активатора плазміногену. Високу ефективність мають оральні антикоагулянти та антитромботичні засоби. Доведено, що нині аспірин є "золотим стандартом" в профілактиці інсульту. Результати спостереження показали, що застосування АСК попереджає виникнення повторних інсультів чи летальних випадків в значного відсотку хворих. Застосування препаратів, що володіють гастропротективною дією, дозволяє знизити ризик ускладнень [3, 25].

Ще в ХХ столітті було ідентифіковано роль ліпідів плазми крові в формуванні ризику та патогенезі серцево-судинних захворювань. Тому досліджено, що препарати групи статинів ефективно знижують рівень холестерину і зменшують ризик формування атерогенної бляшки. Окрім впливу на фермент синтезу холестерину, статини опосередковано забезпечують інші корисні ефекти: вазодилатційний, антипроліферативний, антиоксидантний, антитромботичний, які мають важливе значення для профілактики інсульту та інших серцево-судинних порушень [3, 14].

Виявлено, що застосування препаратів, які володіють нейропротективною дією, дозволяє попередити не лише виникнення первинного, а й вторинного інсульту. Серед них найефективнішим, згідно з Європейськими рекомендаціями, є цитоколін. Також широко поширеним препаратом з нейропротективними властивостями



є актовегін, що проявляє антигіпоксичну та антиоксидантну дію [25]. Для "безсимптомних" пацієнтів важливим є, крім підбору відповідної терапії, клінічний та інструментальний моніторинг для виявлення нового неврологічного дефіциту або безсимптомного ураження ішемією головного мозку [13]. Хворим з підозрою на геморагічний інсульт, які в анамнезі мають гіпертонічну хворобу, зазвичай призначають антигіпертензивні препарати. Дана терапія проводиться діуретиками, антагоністами кальцієвих каналів (німодіпін), інгібіторами ангіотензинперетворюючого фермента та препаратами із групи  $\alpha$ -блокаторів (ебрантил) [19].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. За останні роки кількість випадків виникнення інсульту значно зросла. Це пов'язано з появою нових факторів ризику. Вагомим у швидкому прогресуванні

інсульту є його етіологія та локалізація. Остання пов'язана з особливостями ангіоархітеконики.

2. Дослідження профілактики, діагностики та лікування цереброваскулярних хвороб є одним із завдань сучасної медицини. Новим відкриттям в діагностиці інсульту є церебральна оксиметрія, яка дозволяє контролювати не лише оксигенацію мозку, а й ефективність дії препаратів при лікуванні. При лікуванні важливим є контроль за ефективністю дії таких препаратів як актовегін, цитофлавін, мілдронат. Основою досліджень у сфері профілактики є попередження виникнення інсульту у "безсимптомних" хворих.

Аналіз патоморфологічних відмінностей, особливостей діагностики та профілактики відповідних патологій є важливим не лише для призначення відповідного лікування, а й для прогнозування виникнення ускладнень з боку серцево-судинної та нервової системи, які можуть призвести до летальних наслідків.

### Список посилань

- Ануфриев, П. Л., Танашян, М. М., Гулевская, Т. С., Аблякимов, Р. Э. & Гнедовская, Е. В. (2015). Особенности атеросклероза церебральных артерий и патоморфологии инфарктов головного мозга при сахарном диабете 2-го типа. *Клиническая неврология*, 9 (3), 4-9.
- Батищева, Е. И. & Кузнецов, А. Н. (2008). Геморрагический инфаркт головного мозга. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*, 3 (2), 83-89.
- Галиновская, Н. В., Усова, Н. Н. & Латышева, В. Я. (2013). Применение препаратов группы статинов в первичной и вторичной профилактике инфарктов мозга и преходящих нарушений мозгового кровообращения. *Проблемы здоровья и экологии*, 4 (38), 27-33.
- Горелик, Е. В., Смирнов, А. В., Краюшкин, А. И. & Григорьева, Н. В. (2013). Патологическая анатомия цереброваскулярной болезни, стратегии стимуляции нейрогенеза. *Волгоградский научно-медицинский журнал*, 2 (46), 3-8.
- Гриб, В. А. & Тітов, І. І. (2017) Актуальні питання інтенсивної терапії ішемічного інсульту. *Неврологія, психіатрія, психотерапія*, 1 (40), 56-61.
- Дубенко, О. Е., Лебединец, В. В., Лебединец, П. В., Коваленко, Д. П. & Нестеренко, Т. И. (2017). Структурно-функциональная характеристика ишемических инсультов у больных с интракраниальным атеросклерозом. *Український неврологічний журнал*, 2, 25-30.
- Ибрагимова, Е. Л. (2012) Патоморфологическая характеристика ишемических инсультов в вертебробазилярном и каротидном бассейне. *Медицина неотложных состояний*, 1 (40), 106-109.
- Исраилова, В. К., Айткожин, Г. К., Муратова, А. М. & Абдымолдаева, Ж. А. (2016). Современные принципы нейромониторинга у пациентов с инсультом. *Вестник*, 1, 87-96.
- Колдунов, В. В. & Бібікова, В. М. (2013). Морфологічні зміни кори великих півкуль головного мозку щурів при первинному та повторному геморагічному інсульті. *Мир медицины и биологии*, 4, 81-84.
- Маковецкая, М. (2016, Грудень 28). Особенности функционального состояния мозга у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт. *"Медицина газета "Здоров'я України 21 сторіччя"*, с. 6.
- Мартинчук, Ю. М. (2017) Фактори ризику й профілактика інфаркту мозку. *Медицина невідкладних станів*, 8 (71), 101-104.
- Олійник, Т. М., Савосько, С. І., Шанта, А. В. & Чайковський, Ю. Б. (2017). Роль артеріальної гіпертензії у розвитку структурних змін головного мозку при моделюванні геморагічного інсульту. *Світ медицини та біології*, 1(59), 136-142.
- Сорокоумов, В. А. & Савелло, А. В. (2014). Атеросклероз внутрочерепных артерий: причины ишемического инсульта, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2, 50-55.
- Фартушна, О. Є. & Віничук, С. М. (2015). Виявлення та усунення васкулярних чинників ризику - важливий напрямок первинної профілактики транзиторних ішемічних атак та/чи інсульт. *Український медичний часопис*, 1 (105), 23-27.
- Ходжиева, Д. Т., Пулатов, С. С. & Хайдарова, Д. К. (2015). Все о геморрагическом инсульте лиц пожилого и старческого возраста. *Наука молодых*, 87-96.
- Шулятникова, Т. В. (2010). Ультраструктурные особенности микроциркуляторного русла в критических зонах ишемии головного мозга в эксперименте. *Патология*, 7 (2), 32-34.
- Aakre, C. A., McLeod, C. J., Cha, S. S., Tsang, T. S, Lip, G. Y. & Gersh, B. J., (2014). Comparison of clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Stroke*, 45 (2), 426-431. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002585.
- Babu, R., Bagley, J. H., Di, C, Friedman, A. H. & Adamson, C. (2012). Thrombin and hemin as central factors in the mechanisms of intracerebral hemorrhage-induced secondary brain injury and as potential targets for intervention. *Neurosurg Focus*, 32, 1-8. doi: 10.3171/2012.1.FOCUS11366.
- Beckman, J. A., Paneni, F., Cosentino, F. & Creager, M. A. (2013). Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur. Heart J.*, 34(31): 2444-2452. doi: 10.1093/eurheartj/eh142.
- Hirt, L. S. (2014). Progression rate and ipsilateral neurological events in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*, 45(3), 702-706. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.613711.
- Holmstedt, C. A., Turan, T. N. & Chimowitz, M. I. (2013).

- Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.*, 12(11), 1106-1114. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70195-9.
22. Howard, G., Banach, M., Cushman, M., Goff, D. C., Howard, V. J., Lackland, D. T. & Taylor, H. A. (2015). Is blood pressure control for stroke prevention the correct goal. The lost opportunity of preventing hypertension. *Stroke*, 46(6), 1595-1600. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009128.
  23. Jauch, E. C, Saver, J. L, Adams, H. P , Bruno, A., Connors, J. J, Demaerschalk, B. M, & Yonas, H. (Jan 2013). Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association American Stroke Association. *Stroke*, 44 (3), 870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
  24. Ma, H. T. (2014). A Blood Pressure Monitoring Method for Stroke Management. *Biomed. Res.*, 1-7. doi: 10.1155/2014/571623.
  25. Singer, D. E., Chang, Y., Borowsky, L. H., Fang, M. C., Pomernacki, N. K., Udaltsova, N. & Go, A. S. (2013). A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J. Am. Heart Assoc.*, 2(3), e000250. doi: 10.1161/JAHA.113.000250.
  26. Staals, J., Makin, S. D. J., Doubal, F. N., Dennis, M. S. & Wardlaw, J. M. (2014). Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*, 30, 1228-1234. doi: 10.1212/WNL.0000000000000837.
  7. Ibragimova, E. L. (2012) Patomorfologicheskaya karakteristika ishemiceskikh insultov v vertebrobazilyarnom i karotidnom bassejne. *Medicina neotlozhnykh sostoyanij - Emergency medicine*, 1 (40), 106-109.
  8. Israilova, V. K., Ajtkozhin, G. K., Muratova, A. M. & Abdymoldaeva, Zh. A. (2016). Sovremennyye principy nejromonitoringa u pacientov s insultom. [Modern principles of neuromonitoring in patients with stroke]. *Vestnik - Newsletter*, 1, 87-96.
  9. Koldunov, V. V. & Bibikova, V. M. (2013). Morfolohichni zminy kory velykykh pivkul holovnoho mozku shchuriv pry pervynnomu ta povtornomu hemorahichnomu insultii. [Morphological changes in the cerebral cortex of rats in the primary and repeated hemorrhagic stroke]. *Svit medytsyny ta biolohii - World of Medicine and Biology*, 4, 81-84.
  10. Makoveckaya, M. (2016, Gruden 28). Osobennosti funkcionalnogo sostoyaniya mozga u bolnykh pozhilogo vozrasta, perenesshih ishemiceskij insult. [Features of the functional state of the brain in elderly patients who underwent ischemic stroke]. "Medychna hazeta "Zdorovia Ukrainy 21 storichchia" - "Medical Newspaper "Health of Ukraine of the 21st Century", s. 6.
  11. Martynchuk, Yu. M. (2017) Faktory ryzyku y profilaktyka infarktu mozku. [Risk factors and prevention of brain infarction]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv - Emergency medicine*, 8 (71), 101-104.
  12. Oliinyk, T. M., Savosko, S. I., Shanta, A. V. & Chaikovskiy, Yu. B. (2017). Rol arterialnoi hipertenzii u rozvytku strukturnykh zmin holovnoho mozku pry modeliuvanni hemorahichnoho insultu. [The role of arterial hypertension in the development of structural changes in the brain in the modeling of hemorrhagic stroke]. *Svit medytsyny ta biolohii - World of Medicine and Biology*, 1(59), 136-142.
  13. Sorokoumov, V. A. & Savello, A. V. (2014). Ateroskleroz vnutricherepnykh arterij: prychiny ishemiceskogo insulta, diagnostika i lechenie. [Atherosclerosis of intracranial arteries: the causes of ischemic stroke, diagnosis and treatment]. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psichosomatika - Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*, 2, 50-55.
  14. Fartushna, O. Ye. & Vynychuk, S. M. (2015). Vyiavlennia ta usunennia vaskuliarnykh chynnykiv ryzyku - vazhlyvyi napriamok pervynnoi profilaktyky tranzytornykh ishemicnykh atak ta/chy insult. [The detection and elimination of vascular risk factors is an important area of primary prevention of transient ischemic attacks and / or stroke]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys - Ukrainian medical journal*, 1 (105), 23-27.
  15. Hodzhieva, D. T., Pulatov, S. S. & Hajdarova, D. K. (2015). Vse o gemoragicheskom insulte lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta. [All about hemorrhagic stroke of elderly and elderly people]. *Nauka molodyh - Young Science*, 87-96.
  16. Shulyatnikova, T. V. (2010). Ultrastrukturnye osobennosti mikrocirkulyatornogo rusla v kriticheskikh zonah ishemit golovnoho mozga v eksperimente. [Ultrastructural features of the microcirculatory channel in the critical areas of cerebral ischemia in the experiment]. *Patolohiia - Pathology*, 7 (2), 32-34.
  17. Aakre, C. A., McLeod, C. J., Cha, S. S., Tsang, T. S, Lip, G. Y. & Gersh, B. J., (2014). Comparison of clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Stroke*, 45 (2), 426-431. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002585.
  18. Babu, R., Bagley, J. H., Di, C, Friedman, A. H. & Adamson, C. (2012). Thrombin and hemin as central factors in the mechanisms of intracerebral hemorrhage-induced secondary brain injury and as potential targets for intervention. *Neurosurg Focus*, 32, 1-8. doi: 10.3171/

- 2012.1.FOCUS11366.
19. Beckman, J. A., Paneni, F., Cosentino, F. & Creager, M. A. (2013). Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur. Heart J.*, 34(31): 2444-2452. doi: 10.1093/eurheartj/eh142.
  20. Hirt, L. S. (2014). Progression rate and ipsilateral neurological events in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*, 45(3), 702-706. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.613711.
  21. Holmstedt, C. A., Turan, T. N. & Chimowitz, M. I. (2013). Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.*, 12(11), 1106-1114. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70195-9.
  22. Howard, G., Banach, M., Cushman, M., Goff, D. C., Howard, V. J., Lackland, D. T. & Taylor, H. A. (2015). Is blood pressure control for stroke prevention the correct goal. The lost opportunity of preventing hypertension. *Stroke*, 46 (6), 1595-1600. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009128.
  23. Jauch, E. C, Saver, J. L, Adams, H. P , Bruno, A., Connors, J. J, Demaerschalk, B. M, & Yonas, H. (Jan 2013). Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association American Stroke Association. *Stroke*, 44 (3), 870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
  24. Ma, H. T. (2014). A Blood Pressure Monitoring Method for Stroke Management. *Biomed. Res.*, 1-7. doi: 10.1155/2014/571623.
  25. Singer, D. E., Chang, Y., Borowsky, L. H., Fang, M. C., Pomernacki, N. K., Udaltsova, N. & Go, A. S. (2013). A new risk scheme to predict ischemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: the ATRIA study stroke risk score. *J. Am. Heart Assoc.*, 2 (3), e000250. doi: 10.1161/JAHA.113.000250.
  26. Staals, J., Makin, S. D. J., Doubal, F. N., Dennis, M. S. & Wardlaw, J. M. (2014). Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*, 30, 1228-1234. doi: 10.1212/WNL.0000000000000837.

**Гаврилюк А.А., Король Т.М., Сорокоумов В.П., Жарлинская Р.Г., Даценко Г.В., Орлова Д.А.**  
**ИШЕМИЧЕСКИЙ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: ПАТОМОРФОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА**

**Аннотация.** Цель работы - проанализировать основы патоморфологии ишемического и геморрагического инсульта, а также принципы диагностики, профилактики и лечения, которые сделают невозможным вторичное развитие соответствующих патологий. Анализ сделан на основе обзора статей и исследований 2010-2017 годов, пользуясь базами PubMed, eLIBRARY.RU, Web of Science. Согласно последним данным, ежегодно нарушения мозговой деятельности развивается в 16 млн. жителей планеты, из них 6 млн. умирают. Большинство случаев инсульта приходится на страны с низким и средним уровнем достатка. В Украине эта проблема долгое время оставалась недооцененной по сравнению с развитыми странами мира, где профилактику и борьбу с последствиями острых нарушений мозгового кровообращения давно признано главными задачами современной медицины. Несколько десятилетий назад доля пациентов моложе 60 лет среди пациентов с диагностированным инсультом составляла не более 20%, на сегодняшний день этот показатель вырос до 35%, а в некоторых регионах Украины - до 40%. Уровень летальности достигает 40% в течение месяца и 54% за год, но половина смертей наступает в первые двое суток. Наиболее частым является возникновение ишемического инсульта, который может быть причиной тромбоза, тромбоэмболии или облитерации атеросклеротической бляшкой. В 60% случаев инсульт или инфаркт мозга является следствием атеросклероза. Чаще всего местом локализации есть бассейн средней мозговой артерии. Инфаркт характеризуется, прежде всего, ишемическими изменениями нервных клеток и глии, сосуды наиболее устойчивы к ишемии. Для нейронов наиболее характерны изменения по гиперхромному типу, сопровождающиеся пикнозом и разрушением клеточных элементов. Далее процесс распространяется на глию. Геморрагический инсульт, в отличие от ишемического, возникает на фоне повышенного давления. Артериальная гипертензия приводит к изменению проницаемости стенок сосудов, возникают плазматические пропитки, некрозы, образуются микроаневризмы, что разрываются, и как следствие - кровоизлияние. Место локализации связано с особенностями ангиоархитектоники: это - подкорковые узлы и зрительный бугор. Может образовываться полость, заполненная кровью, или возникает отек мозгового вещества, постепенно нарастает к образованию глиомезодермального рубца или кисты. Важно вовремя диагностировать данный тип патологий. Диагноз устанавливается на основании клинической картины, данных анамнеза, исследование спинномозговой жидкости и методов инструментальных исследований. Основным является срочная госпитализация больных. При ишемическом инсульте лечение направлено на улучшение кровоснабжения мозга, при геморрагическом - на снижение артериального давления, ликвидацию отека мозга и повышение свертывающих свойств крови. В профилактике цереброваскулярных болезней важную роль играет коррекция факторов риска. Таким образом, патоморфологическая картина различных типов инсульта есть достаточно разной. При ишемии наблюдаются поражения нервных клеток и глии. Для геморрагического инсульта присущим является повреждение стенки сосудов, что приводит к кровоизлияниям с некротизацией тканей. При диагностике цереброваскулярных болезней основным есть применение именно современных инструментальных методов исследования. Своевременная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и коррекция факторов риска исключает возникновение инсульта.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, тромбоз, некроз, кровоизлияние.

**Gavrilyuk A.O., Korol T.M., Sorokoumov V.P., Zharlinskaya R.G., Datsenko G.V., Orlova D.O.**  
**ISCHEMIC AND HAEMORRHAGIC STROKE: PATHOMORPHOLOGY, DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION**  
**Annotation.** Purpose of the work - analyze the bases of the pathomorphology of ischemic and haemorrhagic stroke, as well as the principles of diagnosis, prophylaxis and treatment that will prevent the secondary development of the corresponding pathologies. The analysis is done on the basis of articles review and research of 2010-2017, using the databases Pubmed, eLIBRARY.RU, Web of Science. According to the latest data, 16 million people suffer from brain disorders annually, 6 million of them die. Mostly, low- and medium-income countries are vulnerable to strokes. In Ukraine, this problem has been underestimated for a long time in comparison with the developed world's countries, where the prevention and control of the effects of acute cerebrovascular diseases have long

*been recognized as the most important tasks of modern medicine. A few decades ago, the proportion of patients under 60 among the patients with a diagnosed stroke made up not more than 20%; today, this figure increased to 35%, and in some regions of Ukraine - up to 40. The mortality rate reaches 40 % during a month and 54% during a year, but half of the deaths occur in the first two days. The onset of the ischemic stroke, which may cause thrombosis, thromboembolism or obliteration with an atherosclerotic plaque, is very common. In 60% of cases, a stroke or cerebral infarction is a consequence of atherosclerosis. Mostly, the localization site is the middle cerebral artery circulation. The infarction is characterized, first of all, by ischemic changes of nerve cells and glia, the vessels are most resistant to ischemia. The changes by hyperchromic type, accompanied by pycnosis and destruction of cellular elements, are most typical for neurons. Then the process extends to glia. A haemorrhagic stroke, as opposed to the ischemic one, occurs in the setting of a high blood pressure. Arterial hypertension leads to the change in the permeability of vessel walls, the occurrence of plasmorrhagia, necroses and microaneurysms, which develop, and, as a result, hemorrhage. The localization site is associated with the peculiarities of the angioarchitectonics - basal ganglia and the optic nerve. A cavity, filled with blood, may be formed, or a swelling of the brain matter, which gradually increases up to the formation of a gliomezodermal scar or a cyst, may occur. It is important to timely diagnose this type of pathology. The diagnosis is based on a clinical picture, anamnesis, cerebrospinal fluid analysis and instrumental methods of examination. Urgent hospitalization of patients is necessary. In case of an ischemic stroke, the treatment is aimed at increasing blood flow to the brain, and in case of haemorrhagic stroke - at reducing blood pressure, eliminating cerebral edema and increasing the blood-clotting abilities. In case of prevention of cerebrovascular diseases, the correction of risk factors is of great importance. Thus, the pathologic picture of stroke's different types is quite diverse. Lesions of nerve cells and glia are presented in ischemia. Damage of the vessels walls, which leads to hemorrhages with necrosis of the tissues, is inherent while hemorrhagic stroke. Using of precisely modern instrumental methods of research is fundamental in the diagnosis of cerebrovascular diseases. Timely prophylaxis of cardiovascular diseases and correction of risk factors prevents the occurrence of stroke.*

**Keywords:** *arterial hypertension, thrombosis, necrosis, hemorrhage.*

---

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-45

УДК: 616.153.478.6

## АНАЛІЗ ДЕЯКИХ ГОМОЦИСТЕЇНОВИХ ПРОТИРІЧ

Заїчко Н.В., Некрут Д.О., Луцюк М.Б., Артемчук М.А

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:  
e-mail: Zaichkonv@gmail.com

Статтю отримано 27 грудня 2017 р.; прийнято до друку 20 лютого 2018 р.

**Анотація.** Наявність суперечливих даних у літературі та відсутність переконливих доказів причин гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ), пов'язаних із захворюваннями, дають протилежні погляди на практичне значення високого рівня гомоцистеїну (ГЦ) у плазмі пацієнтів. Стаття написана з метою проведення теоретичного аналізу неоднозначних, іноді парадоксальних даних щодо проблеми ГГЦ на прикладі її асоціації з серцево-судинною патологією (ССП). Сформульовані наступні парадокси. Перший парадокс: у частині клінічних робіт не виявлено зв'язку між помірною ГГЦ та ризиком ССП. Другий парадокс: призначення пацієнтам вітамінів В6, В9, В12 для профілактики та лікування ССП приводить до значного зниження рівня ГЦ, але не завжди супроводжується зменшенням кількості серцево-судинних подій. Третій парадокс: досі не виявлені механізми виникнення ГГЦ у осіб з ССП або з іншими хворобами, що корелюють з рівнем ГЦ. Виключення становлять лише випадки наявності у цих осіб недостатності вітамінів В6, В9, В12, що приймають участь в обміні ГЦ, або вроджених дефектів ферментів метаболізму ГЦ. Четвертий парадокс: в протилежність суперечливим клінічним дослідженням, результати експериментальних робіт практично однозначні - штучна ГГЦ патогенетично пов'язана з розвитком ССП та інших видів асоційованої з нею патології. Таким чином, аналіз літературних джерел свідчить про існування суперечливих поглядів, особливо клініцистів, про роль ГГЦ у формуванні патології серцево-судинної системи та користі гіпогомоцистеїнемічної терапії. Ми вважаємо, що певне значення для пояснення протиріч матимуть цілеспрямовані дослідження в таких напрямках: а) чи є підвищений рівень гомоцистеїну причиною, маркером або наслідком серцево-судинних захворювань і б) чи є гомоцистеїн лише пасивним проміжним продуктом катаболізму метіоніну або біологічно високоактивною сполукою з специфічними метаболічними функціями, порушення яких може мати місце як за гіпергомоцистеїнемії, так і внаслідок гіпогомоцистеїнемічної терапії.

**Ключові слова:** гіпергомоцистеїнемія, серцево-судинна патологія, терапія вітамінами В6, В9, В12.

Синдром гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) - підвищення рівня в плазмі крові проміжного продукту обміну метіоніну гомоцистеїну (ГЦ) є важливою медичною проблемою, бо асоціюється з серцево-судинною патологією (ССП) та багатьма іншими захворюваннями та станами (невиношування вагітності, дефекти розвитку, особливо нервової трубки, ниркова недостатність, цукровий діабет, псоріаз, остеопороз тощо). Дані щодо причин виникнення ГГЦ, механізмів патогенетичної дії, профілактики та лікування детально висвітлені у вітчизняних та закордонних публікаціях [1, 2, 3, 4, 5, 13, 18]. Разом з тим, наявність у літературі протилежних даних та відсутність переконливих доказів причин виникнення ГГЦ за асоційованих з нею хвороб породжує суперечливі думки і щодо практичного значення проблеми "високого рівня ГЦ" в цілому.

Стаття написана з метою проведення теоретичного аналізу неоднозначних, іноді парадоксальних даних щодо проблеми ГГЦ на прикладі її асоціації з ССП (ішемічна хвороба серця, інфаркти та інсульти, ураження периферичних судин оклюзивного характеру тощо).

### Парадокси ГГЦ

Парадокс перший: у частині клінічних робіт не виявлено зв'язку між помірною ГГЦ та ризиком виникнення ССП.

Парадокс другий: призначення пацієнтам вітамінів В6, В9, В12 для профілактики та лікування ССП приводить до значного зниження рівня ГЦ, але не завжди

супроводжується зменшенням кількості серцево-судинних подій. Це ставить під сумнів значення ГГЦ як патогенетичного чинника розвитку ССП, тромбофілії, інших захворювань та станів.

Парадокс третій: досі не виявлені механізми виникнення ГГЦ у осіб з ССП або з іншими хворобами, що корелюють з рівнем ГЦ. Виключення становлять лише випадки наявності у цих осіб недостатності вітамінів В6, В9, В12, що приймають участь в обміні ГЦ, або вроджених дефектів ферментів метаболізму ГЦ.

Парадокс четвертий: в протилежність суперечливим клінічним дослідженням, результати експериментальних робіт практично однозначні - штучна ГГЦ патогенетично пов'язана з розвитком ССП та інших видів асоційованої з нею патології.

Розглянемо перші два парадокси, стосовно яких є найбільше неоднозначних даних.

### Парадокс перший

У 1964 році з'явилось повідомлення, що у людей з гомоцистинурією ще в молодому віці виникають фатальні судинні проблеми у вигляді артеріальних тромбозів [10], а в 1969 році McCully був встановлений патогенетичний зв'язок між ГГЦ та прискореним розвитком серцево-судинної патології та атеросклерозу [14]. У подальшому кількість робіт по даній проблемі наростала в геометричній прогресії, а більшість авторів не ставили під сумнів роль ГГЦ як фактора ризи-

ку ССП [5]. Було підраховано, що виражена ГГЦ підвищує ризик виникнення ішемічних серцевих нападів у 2-3 рази, а підвищення рівня ГЦ на кожні 5 мкмоль/л приводить до зростання ризику венозних тромбозів на 27%.

Але з часом почали з'являтися дані про слабший зв'язок між ГГЦ та серцево-судинною патологією, або навіть про відсутність такого зв'язку. Так, ще в 2002 році з'явилась колективна праця [11], автори якої поставили перед собою мету виявити залежність ризику судинної патології від рівня ГЦ у крові пацієнтів на основі аналізу робіт, виконаних протягом 1966-1999 років. Були відібрані 30 проспективних та ретроспективних досліджень, де фігурували особи, у яких зафіксовано 5073 подій, пов'язаних з ішемічною хворобою серця (ІХС) та 1113 - з інсультами. Цифрові дані були статистично оброблені згідно правил логістичної регресії. Виявлено, що в ретроспективних дослідженнях існує сильніша асоціація між цими показниками, ніж у проспективних. Загалом нижчий на 25% рівень ГЦ асоціювався з 11% зниженням ризику ІХС та 19% зниженням ризику інсультів, що оцінено як помірний вплив ГГЦ.

Більш пізні роботи були узагальнені в не менш ретельній праці [12]. Мета-аналіз публікацій 20 проспективних та 30 ретроспективних досліджень дозволив автору зробити такі висновки:

а) ГГЦ не можна вважати безневинним фактором, це дійсно незалежний фактор ризику серцево-судинних захворювань; б) необхідність гіпогомоцистеїнемічної терапії ще не є остаточно доведеною і потрібен час на додаткові дослідження.

У 2012 році в PLoS Medicine була опублікована спільна робота 29 дослідників з 22 різних наукових установ, які проаналізували опубліковані та неопубліковані дані щодо значення поліморфізму гена метилентетрагідрофолатредуктази MTHFR - C677T (rs1801133; варіанти СС, СТ та ТТ) [9]. Тема поліморфізму гена MTHFR є чутливою для спеціалістів, що займаються проблемою ГГЦ, особливо для медиків. Внаслідок точкової мутації в молекулі ферменту амінокислота валін змінюється на аланін, що приводить до появи термобільної ізоформи зниженої активності та до підвищення рівня ГЦ в крові. Особливо сильно підвищується рівень ГЦ за генотипу ТТ в умовах недостатності фолату. Зацікавленість медиків пояснюється значною поширеністю мутацій цього гену серед населення (10-15%) і можливим зв'язком з серцево-судинною патологією, репродуктивною функцією та іншими станами та захворюваннями [5]. Clarke et al. [8, 9] порівняли 19 неопублікованих з різних причин робіт, що торкаються цієї проблеми, з результатами, що опубліковані. Виявилось, що результати 86 опублікованих робіт (28617 випадків ІХС та 41857 контролів) з високою достовірністю свідчать про наявність зв'язку між ГГЦ, спричиненою поліморфізмом гена MTHFR та ІХС. Неопубліковані ж дані привели до висновку, що тривале помірне підвищення

рівня ГЦ, спричинене вказаним генетичним дефектом, мало або зовсім не впливає на ІХС. На думку авторів, суперечливий загальний результат відображає "упередженість або методологічні проблеми", але цікаво, що автори навіть на основі неопублікованих даних не заперечують категорично про існування зв'язку ГГЦ з ССП. В одній з робіт у контрольних осіб та хворих на ІХС крім визначення генотипів MTHFR (СС, СТ та ТТ) та рівня ГЦ в крові були вивчені інші показники ризику (вік, стать, тютюнопаління, цукровий діабет, гіпертонія, рівні в крові ліпідів, ліпопротеїнів тощо). На основі статистичного аналізу виявлена асоціація ІХС з цукровим діабетом, гіпертонією, тютюнопалінням, тригліцеридами, холестерином ЛПВЩ, як і з ГЦ. Так, рівень ГЦ був підвищеним у хворих з ІХС навіть за генотипу СС (14,42 мкмоль/л проти 11,86 мкмоль/л в контролі) та особливо за генотипу СТ та ТТ [15].

#### Парадокс другий

Протиріччя торкаються і гіпогомоцистеїнемічної терапії. Застосування вітамінотерапії за допомогою комплексу вітамінів В6, В9 та В12, або окремо кожного з них в умовах експерименту та в клініці виявилось надійним способом зниження рівня ГЦ, що, здавалось, може бути використано для первинної та вторинної профілактики ССП.

Первинна профілактика полягає у вживанні населенням їжі, багатій вказаними вітамінами або штучним збагаченням таких продуктів як мука та крупи фолієвою кислотою. Є повідомлення про позитивний вплив збагачення муки у США фолатом для попередження ускладнень, спричинених ГГЦ. 14-річні дослідження були проведені в Японії шляхом анкетування харчування біля 60 000 здорових (на час початку дослідження) людей. Виявлена достовірна зворотна пропорційність між рівнем споживання харчових продуктів, багатих на вітаміни В6 та В9 (але не В12), та показниками смертності від серцевої недостатності у чоловіків і смертністю від інсульту, ішемічної хвороби серця та загальних серцево-судинних захворювань у жінок [16].

Вторинна профілактика та лікування вітамінами широко застосовуються серед хворих на ССП, але аналіз відповідних досліджень дає неоднозначні результати. Серед осіб досліджуваних когорт з високим ризиком кардіоваскулярної патології зниження рівня ГЦ вітамінами хоча і має місце, але далеко не завжди приводить до попередження серцево-судинних, цереброваскулярних нападів та зниження смертності [7, 8]. Відомі своєю незалежністю від суб'єктивних впливів Cochrane-огляди двічі (у 2009 та 2013 роках) були присвячені проблемі ГГЦ як фактору ризику серцево-судинних подій та результатам їх профілактики вітамінами В6, В9, В12. В останній праці, присвяченій огляду великої кількості клінічних досліджень (47 429 учасників), були зроблені висновки, що немає ніяких доказів профілактичного (протягом року і більше) впливу гіпогомоцистеїнемічного втручання шляхом додаткового введення вказаних

вітамінів (окремо або їх комплексів) на серцево-судинній події (інфаркти, інсульти), як і на випадки раку [13].

По даним ретроспективного аналізу 20 найбільш представницьких, на думку авторів [6] робіт, присвячених цій проблемі, позитивний результат від вторинної вітамінної профілактики спостерігався в 5 з них (кількість досліджуваних осіб в групах коливалась від 60 до 552), в інших випадках (кількість осіб в групах - від 27 до 12064) дослідники прийшли висновку про відсутність корисної дії вітамінів. Але ближче ознайомлення з цими роботами дозволило виявити нюанси, що суттєво впливають на оцінку описаних результатів: в 13 дослідженнях початковий рівень ГЦ був низьким і знаходився в межах від 11 до 15 мкмоль/л. Так, в одній з цитованих робіт [7] фігурує рівень ГЦ 13,5 мкмоль/л, який за допомогою вітамінів В9 та В12 вдалося знизити на 28%, тобто на 3,8 ммоль/л без суттєвого впливу на перебіг ССП. Нагадаємо, що концентрації від 5 до 10-15 мкмоль/л вважають нормальними [6] для людини і тому виникає питання про доцільність використання гіпогомостейнемічної терапії у хворих з нормальним вмістом ГЦ. Автори висловили цілком слушні, на наш погляд, сумніви щодо наведених робіт, більшість яких проводились без вибору, тобто в дослідження були включені всі пацієнти, незалежно від рівня гомостейну. Тому для остаточних висновків автори огляду пропонують встановити: користь гіпогомостейнемічної терапії (вітамінми) для пацієнтів з підвищеним рівнем ГЦ; при якому рівні ГЦ доцільно починати лікування; який кінцевий рівень ГЦ є метою лікування.

Потрібно прийняти до уваги також той факт, що в ряді країн (США, Канада та інші) на законодавчому рівні централізовано проводиться збагачення муки фолатом. Крім того серед поінформованих пацієнтів розповсюджена звичка приймати препарати фолієвої кислоти та полівітамінні комплекси. В зв'язку з цим додаткове лікування вітамінми В6, В9 та В12 пацієнтів з ССП може не дати очікувано значних результатів. Зауважимо також, що до складу вітамінного комплексу як правило не включають вітамін В2, який необхідний для функціонування МТНFR. Як було вказано вище, механізми виникнення ГЦ у пацієнтів з ССП та іншими захворюваннями та станами в багатьох випадках невідомі, тому гіпогомостейнемічна терапія за допомогою лише

вітамінів В2, В6, В9 та В12 можливо є недостатньою. Видається доцільним використовувати гіпогомостейнемічну профілактику (чи терапію) вітамінми в складі комплексних заходів, направлених і на інші чинники виникнення ССП. Відомо, що і сама ГЦ є поліетіологічним синдромом.

У літературі наведені також інші думки щодо можливих причин відсутності або низького ефекту вітамініотерапії у хворих з ССП. Так, показано, що менделевський рандомізаційний аналіз, яким користуються дослідники, має певні обмеження, які виключають остаточні висновки так само як і деякі характеристики схем лікування і висловлена думка, що зниження рівня ГЦ само по собі є корисним, але може компенсуватися негативними побічними ефектами вітамінів за наявності виражених атеросклеротичних уражень [17].

У роботі [19] автори на основі мета-аналізу багатьох генетичних досліджень прийшли до висновку, що мутація гену МТНFR С677Т підвищує рівень ГЦ на 1,9 мкмоль/л (ТТ мінус СС) та статистично підвищує ризик серцево-судинних нападів. Недостатня ефективність фолієвої кислоти щодо зменшення ризику судинних катастроф пояснюється тим, що хворі з ССП як правило вживають антитромбоцитарний препарат аспірин і за цих умов маскується значущість гіпогомостейнемічного ефекту вітамініотерапії В9 (хоча існують і протилежні думки).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Аналіз літературних джерел свідчить про існування протилежних думок, особливо клініцистів, щодо ролі гіпергомостейнемії у формуванні серцево-судинної патології та користі гіпогомостейнемічної терапії.

Вважаємо, що певне значення для пояснення протиріч матимуть цілеспрямовані дослідження в таких напрямках: а) чи є підвищений рівень гомостейну причиною, маркером або наслідком серцево-судинних захворювань та б) чи є гомостейн лише пасивним проміжним продуктом катаболізму метіоніну або біологічно високоактивною сполукою з специфічними метаболічними функціями, порушення яких може мати місце як за гіпергомостейнемією, так і внаслідок гіпогомостейнемічної терапії.

### Список посилань

1. Заїчко, Н. В., Луцюк, М. Б., Григор'єва, Г. С., Конахович, Н. Ф., Артемчук, М. А. & Некрут, Д. О. (2012). Гіпергомостейнемія: медико-соціальні та фармацевтичні аспекти. *Фармацевтичний кур'єр*, 9, 30-35.
2. Луцюк, М. Б., Заїчко, Н. В., Григор'єва, Г. С., Конахович, Н. Ф., Артемчук, М. А., Пентюк, Н. О. ... Штат'юк, О. І. (2013). Синдром гіпергомостейнемії: причини виникнення, способи профілактики та лікування. *Рациональна фармакотерапія*, 4 (29), 55-60.
3. Луцюк, М. Б., Артемчук, М. А., Тертишна, О. В., Качула, С. О. & Балицька, О. П. (2015). Харчування та синдром гіпергомостейнемії. *Biomedical and biosocial anthropology*, 24, 201-206.
4. Луцюк, М. Б., Заїчко, Н. В., Артемчук, М. А. & Некрут, Д. О. (2016). *Гомостейнові парадокси. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм*, Матеріали ІХ Науково-практичної конференції. Тернопіль: (б.в.).
5. Пентюк, О. О., Луцюк, М. Б., Андрушко, І. І. & Поставітенко, К. П. (2003). Метаболізм гомостейну та його роль в патології. *Український біохімічний журнал*, 75 (1), 5-17.
6. Abraham, J. M. & Cho, L. (2010). The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleve. Clin. J. Med.*, 77 (12), 911-918. doi:

- 10.3949/ccjm.77a.10036.
- Armitage, J. M., Bowman, L., Clarke, R. J., Wallendszus, K., Bulbulia, R., Rahimi, K., & Collins, R. (2010). Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH). Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA*, 303 (24), 2486-2494. doi: 10.1001/jama.2010.840.
  - Clarke, R., Halsey, J., Lewington, S., Lonn, E., Armitage, J., Manson, J.E. ... Collins, R. (2010). Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality. Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch. Intern. Med.*, 170, 1622-1631. doi: 10.1001/archinternmed.2010.348.
  - Clarke, R., Bennett, D. A., Parish, S., Verhoef, P., D?tschklerk, M., Lathrop, M. ... Anand, S. S. (2012). Homocysteine and Coronary Heart Disease: Meta-analysis of MTHFR Case-Control Studies, Avoiding Publication Bias. *PLoS Med.*, 9 (2), e1001177. doi:10.1371/journal.pmed.1001177.
  - Gibson, J. B., Carson, N. A. & Neill, D.W. (1964). Pathological findings in homocystinuria. *J. Clin. Pathol.*, 17, 427-437.
  - Homocysteine Studies Collaboration. (2002). Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 288 (16), 2015-2022. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12387654>.
  - Kothekar, M. A. (2007). Homocysteine in cardiovascular disease: a culprit or an innocent bystander? *Indian J. Med. Sci.*, 61 (6), 361-371. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17558103>.
  - Marti-Carvajal, A. J., Sola, I., Lathyris, D., Karakitsiou, D. E. & Simancas-Racines, D. (2013). Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1, CD006612. doi:10.1002/14651858.CD006612.pub3.
  - McCully, K. S. (1996). Homocysteine and vascular disease. *Nat. Med.*, 2, 386.
  - Rajneesh Tripathi, Satyendra Tewari, Prabhat Kumar Singh, & Sarita Agarwal. (2010). Association of homocysteine and methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T) gene polymorphism with coronary artery disease (CAD) in the population of North India. *Genet. Mol. Biol.*, 33 (2), 224-228.
  - Renzhe Cui, Hiroyasu Iso, Chigusa Date, Shogo Kikuchi, Akiko Tamakoshi. (2010). Dietary Folate and Vitamin B6 and B12 Intake in Relation to Mortality From Cardiovascular Diseases. *Japan Collaborative Cohort Study. Stroke*, 41, 1285-1289. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.578906>.
  - Smulders, Y. M. & Blom, H. J. (2011). The homocysteine controversy. *J. Inher. Metab. Dis.*, 34 (1), 93-99.
  - 1 Jing Wang, 1 Mei Yang, 2 Yan Shao, 1 Juning Liu, 1 Qianlan Wu, 1 Qinhuo Xu, 1 Huiying Wang, 1 Xiuyu He, 1 Yunzhen Chen, 1 Rong Xu, 1 and Yun Wang 1 Serum homocysteine level and gestational diabetes mellitus: A meta analysis. *J. Diabetes Investig.* 2016.-7(4): 622-628.
  - Wald, D. S., Morris, J. K. & Wald, N. J. (2011). Reconciling the evidence on serum homocysteine and ischaemic heart disease: a meta-analysis. *PLoS ONE*, 6, e16473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016473>.
  - social and pharmaceutical aspects.]. *Farmatsevtichnyi kurier - Pharmaceutical courier*, 9, 30-35.
  - Lutsiuk, M. B., Zaichko, N. V., Hryhorieva, H. S., Konakhovych, N. F., Artemchuk, M. A., Pentiuk, N. O. ... Shtatko, O. I. (2013). Syndrom hiperhomotsysteinemii: prychny vynyknennia, sposoby profilaktyky ta likuvannia. [Hyperhomocysteinemia syndrome: causes, methods of prevention and treatment]. *Racionalnaya farmakoterapiya - Rational pharmacotherapy*, 4 (29), 55-60.
  - Lutsiuk, M. B., Artemchuk, M. A., Tertyshna, O. V., Kachula, S. O. & Balytska, O. P. (2015). Kharchuvannia ta syndrom hiperhomotsysteinemii. [Nutrition and hyperhomocysteinemia syndrome]. *Biomedical and biosocial anthropology*, 24, 201-206.
  - Lutsiuk, M. B., Zaichko, N. V., Artemchuk, M. A. & Nekrut, D. O. (2016). *Homotsysteinovi paradoksy. Aktualni pytannia patolohii za umov dii nadzvychnykh faktoriv na orhanizm*, Materialy IX Naukovo-praktychnoi konferentsii. [Homocysteine paradoxes. Topical issues of pathology under the conditions of extraordinary factors on the organism, Materials of the IX Scientific and Practical Conference]. Ternopil: (b.v.) - Ternopil: (w.p.h.).
  - Pentiuk, O. O., Lutsiuk, M. B., Andrushko, I. I. & Postovitenko, K. P. (2003). Metabolizm homotsysteinu ta yoho rol v patolohii. [Metabolism of homocysteine and its role in pathology]. *Ukrainskyi biokhimichnyi zhurnal - Ukrainian Biochemical Journal*, 75 (1), 5-17.
  - Abraham, J. M. & Cho, L. (2010). The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleve. Clin. J. Med.*, 77 (12), 911-918. doi: 10.3949/ccjm.77a.10036.
  - Armitage, J. M., Bowman, L., Clarke, R. J., Wallendszus, K., Bulbulia, R., Rahimi, K., & Collins, R. (2010). Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH). Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA*, 303 (24), 2486-2494. doi: 10.1001/jama.2010.840.
  - Clarke, R., Halsey, J., Lewington, S., Lonn, E., Armitage, J., Manson, J. E. ... Collins, R. (2010). Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality. Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch. Intern. Med.*, 170, 1622-1631. doi: 10.1001/archinternmed.2010.348.
  - Clarke, R., Bennett, D. A., Parish, S., Verhoef, P., D?tschklerk, M., Lathrop, M. ... Anand, S. S. (2012). Homocysteine and Coronary Heart Disease: Meta-analysis of MTHFR Case-Control Studies, Avoiding Publication Bias. *PLoS Med.*, 9 (2), e1001177. doi:10.1371/journal.pmed.1001177.
  - Gibson, J. B., Carson, N. A. & Neill, D.W. (1964). Pathological findings in homocystinuria. *J. Clin. Pathol.*, 17, 427-437.
  - Homocysteine Studies Collaboration. (2002). Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*, 288 (16), 2015-2022. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12387654>.
  - Kothekar, M. A. (2007). Homocysteine in cardiovascular disease: a culprit or an innocent bystander? *Indian J. Med. Sci.*, 61 (6), 361-371. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17558103>.
  - Marti-Carvajal, A. J., Sola, I., Lathyris, D., Karakitsiou, D. E. & Simancas-Racines, D. (2013). Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1, CD006612. doi:10.1002/14651858.CD006612.pub3.

## References

- Zaichko, N. V., Lutsiuk, M. B., Hryhorieva, H. S., Konakhovych, N. F., Artemchuk, M. A. & Nekrut, D. O. (2012). Hiperhomotsysteinemii: medyko-sotsialni ta farmatsevtichni aspekty. [Hyperhomocysteinemia: medical-



14. McCully, K. S. (1996). Homocysteine and vascular disease. *Nat. Med.*, 2, 386.
15. Rajneesh Tripathi, Satyendra Tewari, Prabhat Kumar Singh, & Sarita Agarwal. (2010). Association of homocysteine and methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T) gene polymorphism with coronary artery disease (CAD) in the population of North India. *Genet. Mol. Biol.*, 33 (2), 224-228.
16. Renzhe Cui, Hiroyasu Iso, Chigusa Date, Shogo Kikuchi, Akiko Tamakoshi. (2010). Dietary Folate and Vitamin B6 and B12 Intake in Relation to Mortality From Cardiovascular Diseases. Japan Collaborative Cohort Study. *Stroke*, 41, 1285-1289. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.578906>.
17. Smulders, Y. M. & Blom, H. J. (2011). The homocysteine controversy. *J. Inher. Metab. Dis.*, 34 (1), 93-99.
18. Gong, T., Wang, J., Yang, M., Shao, Y., Liu, J., Wu, Q. ... Wang, Y. (2016). Serum homocysteine level and gestational diabetes mellitus: A meta analysis. *J. Diabetes Investig.*, 7 (4), 622-628. doi: 10.1111/jdi.12460.
19. Wald, D. S., Morris, J. K. & Wald, N. J. (2011). Reconciling the evidence on serum homocysteine and ischaemic heart disease: a meta-analysis. *PLoS ONE*, 6, e16473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016473>.

**Заїчко Н.В., Некрут Д.А., Луцюк Н.Б., Артемчук М.А**  
**АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ГОМОЦИСТЕИНОВЫХ ПРОТИВОРЕЧИЙ**

**Аннотация.** Наличие противоречивых данных в литературе и отсутствие убедительных доказательств причин гиперцистеинемии (ГЦ), связанных с заболеваниями, дают противоположные взгляды на практическое значение высокого уровня гомоцистеина (ГЦ) в плазме пациентов. Статья написана с целью проведения теоретического анализа неоднозначных, иногда парадоксальных данных по проблеме ГЦ на примере ее ассоциации с сердечно-сосудистой патологией (ССП). Сформулированы следующие парадоксы. Первый парадокс: в части клинических работ не обнаружено связи между умеренной ГЦ и риском СПП. Второй парадокс: назначение пациентам витаминов В6, В9, В12 для профилактики и лечения СПП приводит к значительному снижению уровня ГЦ, но не всегда сопровождается уменьшением количества сердечно-сосудистых событий. Третий парадокс: до сих пор не обнаружены механизмы возникновения ГЦ у лиц с СПП или другими болезнями, которые коррелируют с уровнем ГЦ. Исключения составляют лишь случаи наличия у этих лиц недостаточности витаминов В6, В9, В12, принимающих участие в обмене ГЦ, или врожденных дефектов ферментов метаболизма ГЦ. Четвертый парадокс: в противоположность противоречивым клиническим исследованиям, результаты экспериментальных работ практически однозначны - искусственная ГЦ патогенетически связана с развитием СПП и других видов ассоциированной с ней патологии. Таким образом, анализ литературных источников свидетельствует о существовании противоречивых взглядов, особенно клиницистов, о роли ГЦ в формировании патологии сердечно-сосудистой системы и пользы гипогомоцистеинемической терапии. Мы считаем, что определенное значение для объяснения противоречий будут иметь целенаправленные исследования по следующим направлениям: а) является повышенный уровень гомоцистеина причиной, маркером или следствием сердечно-сосудистых заболеваний и б) является гомоцистеин только пассивным промежуточным продуктом катаболизма метионина или биологически высокоактивным соединением со специфическими метаболическими функциями, нарушение которых может иметь место как при гипергомоцистеинемии, так и вследствие гипогомоцистеинемической терапии.

**Ключевые слова:** гипергомоцистеинемия, сердечно-сосудистая патология, терапия витаминами В6, В9, В12.

**Zaichko N.V., Nekrut D.O., Lutsyuk M.B., Artemchuk M.A**  
**ANALYSIS OF SOME HOMOCYSTEINE CONTRADICTIONS**

**Annotation.** The existence of contradictory data in the literature and the lack of convincing evidence of the causes of hyperhomocysteinemia syndrome (HHC) associated with the disease give opposing views to the practical significance of high levels of homocysteine (HC) in plasma in patients. The article is written for the aim of having theoretical analysis of ambiguous, sometimes paradoxical data, on the problem of HHC, on the example of its association with cardiovascular pathology (CVP). The following paradoxes are formulated. The first paradox: in the part of clinical work, there was no link between moderate HHC and the risk of CVP. The second paradox: the prescription of vitamin B6, B9, B12 to patients for the prevention and treatment of CVP is usually accompanied by a significant reduction in the level of HC in plasma, but is not always realized by a decrease in the number of cardiovascular events. The third paradox: the mechanisms of the occurrence of HHC have not yet been identified in people with CVP or other diseases that correlate with the level of HC. Exceptions are only cases of these people having insufficient vitamins B6, B9, B12 taking part in the exchange of HC, or congenital defects of enzymes metabolism HC. The fourth paradox: in contrast to controversial clinical research, the results of experimental work are virtually unequivocal - artificial HHC pathogenetically associated with the development of CVP and other types of associated pathology. Thus, analysis of literary sources suggests the existence of opposing opinions, especially clinicians, about the role of HHC in the formation of cardiovascular pathology and the benefits of hypohomocysteinemic therapy. We believe that a definite value for the explanation of the contradictions will be focused research in the following areas: a) whether an increased level of HC is a cause, marker or consequence of cardiovascular disease; and b) whether HC is only a passive intermediate catabolism product of methionine or a biologically active compound with specific metabolic functions, the violation of which may take place both in the HHC, as well as due to hypohomocysteinemic therapy.

**Keywords:** hyperhomocysteinemia, cardiovascular pathology, therapy with vitamins B6, B9, B12.

## ХРОНІКА

### ПРОФЕСОР БОЛЯРСЬКИЙ: ХІРУРГ-НОВАТОР, НАУКОВЕЦЬ, ПЕДАГОГ, ГРОМАДСЬКИЙ ДІЯЧ (ДО 140-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ МИКОЛИ МИКОЛАЙОВИЧА БОЛЯРСЬКОГО) (02.12.1878 - 19.10.1939)

У сузір'ї видатних лікарів, організаторів охорони здоров'я на Вінниччині яскравою зіркою сяє ім'я Миколи Миколайовича Болярського, видатного хірурга-новатора, уролога, анатома, клініциста, доктора медицини (1910), професора (1934).

Микола Миколайович Болярський народився 2 грудня 1878 року на хуторі Дерновський, за іншими даними - в селі Ольховське Озеро Шадринського повіту Пермської губернії (нині Шадринський район Курганської області) у родині вчителя. Закінчив з відзнакою у 1906 році медичний факультет Юр'ївського університету (нині Тартуський університет). Працював у земській лікарні у с. Скородне Старооскольського повіту Курської губернії. Незадовільний стан земської медицини спонукав молодого лікаря вести наполегливу боротьбу з місцевою владою за збільшення кількості ліжок у лікарні, за поліпшення якості стаціонарної допомоги, за належну організацію медичної допомоги при пологах, тощо.

У 1907 році Микола Болярський за порадою свого родича, професора військово-медичної академії І. П. Коровіна переїздить до Петербурга, де було більше можливостей для професійного зросту й наукової діяльності. Тут влаштовується на роботу до хірургічного відділення Обухівської лікарні. Працює багато й наполегливо: щоденно відвідує анатомічний театр, закріплюючи таким чином свої знання з анатомії та удосконалюючи оперативну техніку; понаднормово чергує в лікарні; асистує та самостійно виконує операції. Вчителями Миколи Болярського були найкращі на той час хірурги: професори Л. Г. Стуккей, Г. Ф. Цейдлер, І. І. Греков, Б. М. Хольцов. У 1910 році успішно захистив дисертацію на тему: "К вопросу о травматических повреждениях печени". У роки Першої світової війни Микола Болярський очолював Кауфманський шпиталь №1, який у 1917р. перебазувався до м. Вінниці й розмістився на території психоневрологічної лікарні. Працю в шпиталі лікар поєднував з роботою в Пироговській лікарні. У вересні 1917 року шпиталь було розформовано. Незважаючи на неодноразові запрошення професорів І. І. Грекова та Б. М. Хольцова повернутися до Петербурга, Микола Болярський залишається у Вінниці. У 1918 р. був обраний завідувачем хірургічного відділення, згодом - головним лікарем Пироговської лікарні, на території якої й мешкав. Був надзвичайно працьовитим і скромним. Прокидався рано-вранці й до початку робочого дня обходив усі відділення. Вимагав від персоналу, щоб незалежно від часу госпіталізації, хворий був ретельно обстежений і одразу ж отримав відповідне лікування. Багато уваги приділяв господарським питан-

ням, зокрема, зумів створити велике підсобне господарство, внаслідок чого вдалося поліпшити харчування хворих. Завдяки організаторським здібностям, професійному вмінню й авторитету Миколи Миколайовича Пироговська лікарня стала зразковим лікувальним закладом на 500 ліжок із спеціалізованою медичною допомогою і достатньою кількістю кваліфікованих лікарів.

Микола Болярський був блискучим хірургом. Під час операції вимагав цілковитої тиші. Оперував швидко, вправно, витончено. Загалом, за час своєї діяльності хірург виконав близько 35 тисяч оперативних втручань. "Праця хірурга не легка, - казав Микола Миколайович, - але яке це щастя - бачити врятованого тобою хворого". "Сам працював з повною відданістю, того вимагав від колег, учнів. Служіння людям - ось для нього головне. Микола Миколайович як хірург, брався за найскладніші операції. Доки є хоча б один шанс врятувати людину, його слід використати і боротися до останнього", - згадував асистент кафедри факультетської хірургії Вінницького медичного інституту Е. Е. Штейнгарт. Хірург-новатор виконував різноманітні й складні хірургічні втручання, починаючи з операцій черевної порожнини й закінчуючи операціями на серці й мозку; вперше застосував коров'ячий ріг як пластичний матеріал при лікуванні несправжніх суглобів при переломах, один із перших почав застосовувати ранню операцію при гострому апендициті; запропонував глухе зашивання операційної рани при деструктивному апендициті та власний метод фіксації опущеної нирки за допомогою клаптя широкої фасції стегна, тощо. М. М. Болярський - один із вітчизняних піонерів серцево-судинної хірургії. Тактовний, чуйний і добропорядний лікар користувався беззаперечною повагою і любов'ю населення. Він брав активну участь в організації хірургічної допомоги у Вінницькій області, сприяв розширенню мережі лікувальних установ та покращення медичної допомоги сільському населенню.

М. М. Болярський - один із засновників Вінницького медичного інституту, перший заступник директора з науково-навчальної та адміністративно-господарської частини, перший завідувач учбової частини інституту, згодом перший декан цього ВНЗ. Організував кафедру госпітальної хірургії й очолив кафедру факультетської хірургії. Був чудовим педагогом. Лекції професора Болярського, що відтворювали останні досягнення медицини, вирізнялися глибоким змістом, доступністю, чіткістю, ясністю викладу та користувалися популярністю не лише серед студентів, а й серед лікарів. Професор уважно спостерігав за роботою студентського хірур-

гічного гуртка, засідання якого часто проводив сам. Студенти його обоювали.

У 1934 році М. М. Болярському було присвоєно вчене звання професора. Під його керівництвом було підготовлено декілька дисертаційних праць, присвячених практичним питанням медицини, надруковано чимало наукових статей у фахових медичних часописах. М. М. Болярський - автор 58 друкованих праць, понад 50 доповідей на Пироговських, Всесоюзних, українських з'їздах хірургів і засіданнях наукових товариств. Напрямками його наукових досліджень були серцево-судинна хірургія; лікування травматичних ушкоджень печінки; хірургія жовчних шляхів; лікування апендициту, перитоніту, сечостатевої системи; кісткова пластика, питання урології та ін. Розробляв питання травматології, питання травматизму у сільськогосподарському виробництві; розглядав профілактику як складову частину системи охорони здоров'я. З ім'ям М. М. Болярського пов'язаний також розвиток онкології на Вінниччині.

Незважаючи на величезну зайнятість, М. Болярський поєднував лікувальну, педагогічну й наукову роботу з громадською діяльністю. Як позаштатний інспектор приймав активну участь в організації хірургічної допомоги на Вінниччині, багато сил доклав для розширення мережі лікувальних закладів та покращення допомоги сільському населенню. Був членом Вінницької міської ради декількох скликань, головою Вінницької філії Всесоюзного Хірургічного товариства, організатором і головою Вінницького Пироговського наукового лікарського товариства. Він першим забив тривогу з приводу збереження останків геніального хірурга Миколи Пирогова. У листі до свого вчителя І. І. Грекова повідомляв про необхідність обстеження фахівцями труни з останками і вжиття заходів для їх збереження. "До останнього часу питання про могилу Пирогова не піднімалося. Багато хто навіть не знали як і де похований Микола Іванович. Честь нагадати про останки Пирогова і підняти тривогу з приводу загрози їх руйнування належить лікареві М. М. Болярському, голові лікарського товариства м. Вінниці", - писав І. І. Греков у своїй праці "Про останки Пирогова". М. М. Болярський спільно з професором Г. М. Гуревичем клопотали про створення у Вінниці музею Миколи Пирогова. "Пирогов належить не

тільки тій країні, в якій він народився, він належить світовій хірургії, і справа честі наших хірургів, прямих послідовників М. І. Пирогова, увічнити його пам'ять. Крайшим пам'ятником Пирогову є створення з будинку, де він жив, музею історії хірургії", - писали вони в одному із листів до обласної влади.

В останні роки свого життя, передчуваючи невідворотність війни, вчений пише ряд наукових праць з військово-польової хірургії: "Вогнепальні поранення черепа у воєнний час", "Вогнепальні поранення шийного відділу спинного мозку", "Судинний шов при пошкодженнях великих судин", "Пошкодження та поранення печінки", "Лікування гнійного запалення колінного суглоба травматичного походження" тощо.

Микола Болярський був високоосвіченою, здібною, ерудованою й доброзичливою людиною. Мав чудову пам'ять, досконало знав вісім іноземних мов. Надзвичайно скромно оцінював результати своєї діяльності. Боровся з популізмом і хабарництвом.

Микола Миколайович не мав особливо міцного здоров'я. Ще в студентські роки переніс міокардит, до якого згодом приєдналися приступи стенокардії, розвинулася серцева недостатність. Асистент Е. Е. Штейнгарт згадував: "Пожежа в морфологічному корпусі й очікування війни сильно подіяли на Миколу Миколайовича. Він одразу якось осунувся, почав страждати на задиху і болі за грудиною. Додався страх за сім'ю. Важко було вже підніматися на поверхні клінік. Але Микола Миколайович продовжував працювати. Я бачив його стан і часом радив не оперувати хворих. Але як міг Микола Миколайович не бути біля хворого і не надавати йому допомогу? Він не шкодував себе і до останнього дня зберігав працездатність. І настала розв'язка..."

19 жовтня 1939 року Микола Болярський пішов за життєвий обрій.

За спогадами сучасників, незважаючи на сильний дощ, провести улюбленого лікаря в останню путь прийшли десятки тисяч вінничан. Миколу Миколайовича було поховано на території Пироговської лікарні.

Життя й діяльність легендарного хірурга, його відданість справі, гуманізм і безкорисливість мають слугувати прикладом для нинішнього й кожного наступного покоління лікарів.

### Список посилань

1. Антошук, К. Ф. & Юкальчук, М. І. (2014). Внесок професора Болярського М. М. у розвиток медицини м. Вінниці і створення Пироговського меморіалу. *Вісник морфології*, 20 (2), 529-531.
2. Болярская, В. Н. (1962). Жизнь и деятельность Николая Николаевича Болярского. *Вестник хирургии*, 8, 101-105.
3. Веденко, Б. (1996). Високе покликання. *Медицина Вінниччини*, 5, 5.
4. Нагорний, Ю. (2007, Березень, 3). Подвиг лікаря Болярсько-

- го. *Вінниччина*. Спец. вип. газети "Хочу все знати", 9, с. 6.
5. Нечипорук, В. (1992, Вересень, 28). Вчений, педагог. Молодий медик, 18.
6. Боржівський, А. Ц., Боржівський, Ц. К., Мітюк, І. І. (2008). *Професор Микола Миколайович Болярський - видатний український хірург і уролог*. Львів.
7. Штеренберг Р. І. (1958). Профессор Николай Николаевич Болярский - видный отечественный хирург. *Новый хирургический архив*, 3, 122-123.

**Ольга Анатоліївна Юрчишина,**

завідувач сектору краєзнавчих видань бібліотеки Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова

