



#7 (35), 2018 część 1

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe

(Warszawa, Polska)

Czasopismo jest zarejestrowane i publikowane w

Polsce. W czasopiśmie publikowane są artykuły ze

wszystkich dziedzin naukowych. Czasopismo

publikowane jest w języku polskim, angielskim,

niemieckim i rosyjskim.

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego
miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz
czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej
czasopisma.

Zespół redakcyjny

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

Rada naukowa

Adam Nowicki (Uniwersytet
Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków
Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet
Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet
Jagielloński)

Kolub Frennen (University of
Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków
Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet
Warszawski)

#7 (35), 2018 part 1

East European Scientific Journal

(Warsaw, Poland)

The journal is registered and published in Poland. The
journal is registered and published in Poland.

Articles in all spheres of sciences are published in the

journal. Journal is published in **English, German, Polish**

and Russian.

Articles are accepted till the 30th day of each month.

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the
journal

Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor in chief - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

The scientific council

Adam Nowicki (Uniwersytet
Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków
Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet
Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet
Jagielloński)

Kolub Frennen (University of
Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków
Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet
Warszawski)

**Dawid Kowalik (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**
**Peter Clarkwood(University College
London)**
Igor Dzedzic (Polska Akademia Nauk)
**Alexander Klimek (Polska Akademia
Nauk)**
**Alexander Rogowski (Uniwersytet
Jagielloński)**
Kehan Schreiner(Hebrew University)
**Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**
Anthony Maverick(Bar-Ilan University)
**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet
Warszawski)**
**Mateusz Marszałek (Uniwersytet
Jagielloński)**
**Szymon Matysiak (Polska Akademia
Nauk)**
**Michał Niewiadomski (Instytut
Stosunków Międzynarodowych)**
Redaktor naczelny - Adam Barczuk

1000 kopii.

**Wydrukowano w «Aleje Jerozolimskie
85/21, 02-001 Warszawa, Polska»**

**Wschodnioeuropejskie Czasopismo
Naukowe**

Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001
Warszawa, Polska

E-mail: info@eesa-journal.com ,

<http://eesa-journal.com/>

**Dawid Kowalik (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**
**Peter Clarkwood(University College
London)**
Igor Dzedzic (Polska Akademia Nauk)
**Alexander Klimek (Polska Akademia
Nauk)**
**Alexander Rogowski (Uniwersytet
Jagielloński)**
Kehan Schreiner(Hebrew University)
**Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**
Anthony Maverick(Bar-Ilan University)
**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet
Warszawski)**
**Mateusz Marszałek (Uniwersytet
Jagielloński)**
**Szymon Matysiak (Polska Akademia
Nauk)**
**Michał Niewiadomski (Instytut
Stosunków Międzynarodowych)**
Editor in chief - Adam Barczuk

1000 copies.

**Printed in the "Jerozolimskie 85/21, 02-
001 Warsaw, Poland»**

East European Scientific Journal

Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw, Po-
land

E-mail: info@eesa-journal.com ,

<http://eesa-journal.com/>

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Аль Харірі Махмуд Жумаа КОМБІНОВАНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРА ТА БАКТЕРІОФАГА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ БАКТЕРІАЛЬНИХ РИНОСИНУСИТІВ.....	4
Медведовська Н.В., Бугро В.І., Касьяненко І.І. ПРОБЛЕМА ПОШИРЕНOSTІ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В СУЧАСНИХ УМОВАХ ФУНКЦІОНУВАННЯ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.....	10
Гончарук Н.П., Гурженко Е.Ю. АБДОМИНАЛЬНОЕ РОДРАЗРЕШЕНИЕ ПРИ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ КАК ПОКАЗАНИЮ К КЕСАРЕВУ СЕЧЕНИЮ СО СТОРОНЫ МАТЕРИ.	17
Гончарук Н.П., Ковида Н.Р. ВАГІНАЛЬНІ ПОЛОГИ ПІСЛЯ ПОПЕРЕДНЬОГО КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ.	21
Марковский В.Д., Зверева И.С. ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ МАТЕРИНСКОЙ ИНФЕКЦИИ ВЫЗВАННОЙ Escherichia coli НА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИССЛЕДОВАНИИ.	24
Бреусенко В.Г., Голухов Г.Н., Голова Ю.А., Мишиева О.И., Ковалева О.С., Плахова Т.А., Баисова Б.И., Степанов К.И. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЯИЧНИКОВ У БОЛЬНЫХ ПЕРИОДА ПРЕМЕНОПАУЗЫ С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ ПОСЛЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ХИРУРГИИ.....	28
Колесникова Е.Н. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАРАМЕТРОВ СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И БОЛЬНЫХ С ИЗОЛИРОВАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ДАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	37
Марковский В.Д., Сорокина И.В., Наумова О.В., Сакал А.А. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНТЕ-ИНТРАНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ И ВНУТРИУТРОБНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ ПЛОДОВ В Г.ХАРЬКОВЕ ЗА ПЕРИОД 2012-2017ГГ.....	43

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Бабій О.В., Ващенко К.Ф., Єрємін О.Г. РЕОЛОГІЧНІ ТА ТЕРМОГРАВІМЕТРИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ МАЗЕВИХ КОМПОЗИЦІЙ З ТИЛОРОНОМ.....	49
Кухтенко О.С., Гладух Є.В., Немченко А.С. МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУЧАСНОГО РИНКУ СЕДАТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....	58

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

Asmat N.Azizova, Dilqam B.Tagiyev, Khudayar I.Gasanov, Omar Gulalov, Smid G.Gasimov THE POLYNUCLEAR COMPLEXES WITH SIMPLE AND MIXED LIGANDS OF PALLADIUM (II) WITH THIOALCOHOL AND THIOAMINE.....	63
Козлов В.В., Годяев Б.С., Коровушкин В.В., Карпачева Г.П., Васильев А.А., Дуров Н.М. О СИНТЕЗЕ НАНОКОМПЗИТА Fe ₃ O ₄ /C НА ОСНОВЕ ПОЛИАКРИЛОНИТРИЛА И FeCl ₂ ·4H ₂ O ПРИ ТЕРМООБРАБОТКЕ НА ВОЗДУХЕ.....	66

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Al Hariri Mahmoud Jomaa

Vinnitsya National Pirogov Memorial Medical University

Otolaryngologist, post-graduate student of the Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology

Аль Харірі Махмуд Жумаа

лікар оториноларинголог, аспірант кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології

Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова

COMBINED IMMUNODUDATOR AND BACTERIOPHAGE APPLICATION FOR THE TREATMENT OF ACUTE BACTERIAL RINOSINUSITES

КОМБІНОВАНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРА ТА БАКТЕРІОФАГА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ БАКТЕРІАЛЬНИХ РИНОСИНУСІТІВ

Summary. Despite the large number of studies devoted to the treatment of acute bacterial rhinosinusitis, remains controversial issues pathogenetically-based choice of comprehensive treatment.

Purpose of the study. Analysis of efficiency and results of complex application of immunomodulator and bacteriophage against the background of basic therapy in patients with acute bacterial rhinosinusitis.

Materials and methods. A prospective study was conducted on 120 (37 men, 83 women) patients with rhinosinusitis with an average age of 35.6 ± 13.29 years. In 30 patients, standard therapy was used (group # 1, control). Groups № 2, № 3 and №4 consisted of 30 patients, in addition to the standard therapy, the immunomodulator inosine pranobex (group 2), bacteriophage (group 3), inosine pranobex and bacteriophage (group 4) were used. The primary outcome of the study was the absence of clinical manifestations of the disease after 12 weeks of observation or its new relapses, secondary - changes in systemic and humoral immunity, microbial landscape and microflora sensitivity to antibacterial agents after 12 weeks of observation and treatment.

Results. Modified therapy with the combined use of an immunomodulator and a bacteriophage promotes the activation of humoral immunity (based on the determination of serum IgA in serum and SIgA in nasal secret), more effective microbiological negativism, with a decrease in the frequency of persistence of antibiotic resistant bacteria, in particular *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*, compared to the control group of baseline therapy (respectively: $p < 0.001$ and $p = 0.035$) and prevents chronic acute bacterial rhinosinusitis.

Key words: rhinosinusitis, immunomodulator, bacteriophage, immunity, microflora, chronization.

Анотація. Показано, що поєднане використання бактеріофагу та імуномодулятора додатково до базисної терапії сприяють активації гуморального імунітету (за результатами визначення імуноглобуліну А в сироватці крові та секреторного імуноглобулінуА в назальному секреті) та більш ефективній мікробіологічній негативації із зменшенням частоти персистування антибіотикорезистентних бактерій, порівняно з контрольною групою базисної терапії (відповідно: $p < 0,001$ та $p = 0,035$). Модифікована терапія із поєднаним застосуванням імуномодулятора та бактеріофага сприяє попередженню хронізації гострого бактеріального риносинуситу. Частота хронізації гострого бактеріального риносинуситу була найвищою (53,3%) у хворих, котрі отримували тільки базисну терапію, що було на 30% більше, ніж у хворих групи базової терапії в комбінації з імуномодулятором (СШ: 0,27; 95% ДІ: [0,09-0,81]) та на 36,6% більше, ніж у хворих групи базової терапії в комбінації з бактеріофагом (СШ: 0,18; 95% ДІ: [0,05-0,58]), $p = 0,001$. Хронізації захворювання серед пацієнтів, яким поєднано використовували бактеріофаг та модуляцію імунної відповіді додатково до базисної терапії, виявлено не було.

Ключові слова: риносинусит, імуномодулятор, бактеріофаг, імунітет, мікрофлора, хронізація.

На сучасному етапі гострі запальні захворювання верхніх дихальних шляхів є однією з найбільш частих причин звернення пацієнтів за медичною допомогою [2], на частку яких у структурі оториноларингологічної патології припадає до 20%, а в структурі стаціонарів частота патології верхніх дихальних шляхів становить від 15 до 36% [5, 9]. Щорічно захворювання діагностують в 30 млн. дорослих жителів США, на нього страждають 14,7% американців [4]. У країнах Європи за медичною допомогою з приводу гострого риносинуситу щорічно звертаються 8,4–12% дорослого населення [6]. Вважається, що у 5-15% дорослого і 5% дитячого населення планети присутній риносинусит у тій чи

іншій формі [1], а інцидентність хронічного риносинуситу сягає 11% [8].

Захворювання верхніх дихальних шляхів вірусної етіології нерідко супроводжуються активацією умовно-патогенної мікрофлори або колонізацією респіраторного тракту патогенними бактеріями. Це в свою чергу призводить до розвитку гнійних захворювань верхніх дихальних шляхів і/або хронізації патологічного процесу. Передбачуваною причиною цього, з одного боку, є зміни в характері імунної відповіді на місцевому та системному рівнях [10, 12], з іншого – з кожним роком стабільно зростаюча кількість антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів [7, 11]. Так, за останнє десятиліття

значно зросла резистентність цих бактерій до макролідів і пеніцилінів, традиційно широко використовується в отоларингології та терапії [11]. Крім того, в останні роки відзначається різке зростання числа бактерій, які продукують β-лактамази розширеного спектру дії, що пов'язано з широким використанням в стаціонарній і амбулаторній практиці цефалоспоринов першого, другого і третього покоління [3, 13].

Тому, незважаючи на вдосконалення методів діагностики і лікування, поширеність рецидивуючих і хронічних форм, не тільки не знижується, але продовжує підвищуватися, призводячи до тимчасової втрати працездатності та істотно позначаючись на якості життя хворих.

В зв'язку з цим на сьогоднішній день особливості важливості набуває застосування додаткових і ефективних засобів із низьким алергенним потенціалом, що дозволяють знищувати полірезистентні бактерії. Одним з перспективних шляхів вирішення цієї проблеми може бути розширення використання комбінацій імуномодуляторів та бактеріофагів.

Метою даної роботи було проаналізувати ефективність та результати комплексного застосування імуномодулятора і бактеріофага на тлі базисної терапії у хворих із гострими бактеріальними риносинуситами.

Матеріали та методи. На базі ЛОР відділення Вінницької міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги та КП «Міський лікувально-діагностичний центр» міста Вінниці проведено проспективне дослідження 120 хворих із бактеріальним риносинуситом, серед яких було 37 чоловіків і 83 жінок у віці від 18 до 85 років (в середньому $(M \pm \sigma) - 35,6 \pm 13,29$ років). Більша половина (64,2%) пацієнтів мали тривалість захворювання на момент

рандомізації від 10 до 14 діб, 17,5% – до 10 діб та 18,3% – більше 14 діб.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Від усіх хворих було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями включення пацієнтів в дослідження були: вік більше 18 років; наявність клінічних проявів бактеріального риносинуситу; проведення однотипної консервативної терапії; згода хворого на участь в дослідженні.

Критерії не включення пацієнтів в дослідження були наступними: вік менше 18 років; гострий вірусний риносинусит; алергічний риносинусит; хронічна патологія носа та придаткових пазух; супутня патологія в стадії декомпенсації; онкологічні захворювання; вагітність; відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Пацієнти були розділені на чотири групи. Групу №1 (контрольну) склали 30 хворих, які отримували стандартну (базисну) терапію, котра включала: системну антибактеріальну терапію (препарати вибору – цефалоспоринов II-III покоління), топічні або системні кортикостероїди, протизапальна терапія (нестероїдні протизапальні засоби), іригаційну терапію, місцеві деконгестанти та лікарські засоби з муколітичним, секретомоторним та секретолітичним ефектом.

Групи №2, №3 та №4 склали по 30 пацієнтів, котрим додатково до базисної терапії застосовували: молекулярний комплекс інозину та 1-(диметиламіну)-2-пропанол-4 (ацетаміно)бензоату (Інозин пранобекс) (група №2), бактеріофаг (група №3), Інозин пранобекс, бактеріофаг (група №4). Групи порівняння були співставимі між собою за статтю ($p=0,143$), середнім віком ($p=0,253$) та тривалістю захворювання ($p=0,728$) (табл. 1).

Таблиця 1

Деякі характеристики досліджуваних груп

Показник	Група №1 (n=30)	Група №2 (n=30)	Група №3 (n=30)	Група №4 (n=30)
Стать – n (%)				
Чоловіки	9 (30,0)	8 (26,7)	14 (46,7)	6 (20,0)
Жінки	21 (70,0)	22 (73,3)	16 (73,3)	24 (80,0)
Вік – роки ($M \pm \sigma$)	34,0 \pm 17,09	33,73 \pm 11,66	36,27 \pm 10,59	39,4 \pm 9,17
Тривалість захворювання – дні ($M \pm \sigma$)	13,44 \pm 4,05	14,11 \pm 1,9	13,85 \pm 5,7	15,01 \pm 1,3

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ).

Імуномодулятор (інозин пранобекс) вводили дозою 500 мг три рази на добу, протягом 7 днів, у важких випадках до 15 діб.

Введення стафілококового бактеріофагу або піофагу здійснювалося крапельно в порожнину носа по 3-4 краплі в кожний носовий хід протягом 7-10 діб або після катетеризації та промивання пазухи носа 0,9% розчином натрію хлоридом через катетер 3-5 мл 1 раз на добу протягом 7-10 днів.

Концентрацію загального імуноглобуліну класу А (IgA) в сироватці крові визначали за допомогою набору реагентів “Імуноскрин-G, M, A – ІФА – БЕСТ” (ЗАТ «Вектор-Бест», Росія), рівень

секреторного імуноглобуліну А (sIgA) в назальних змивах – за допомогою “ІgA секреторний - ІФА - БЕСТ” методом твердофазного імуоферментного аналізу. Дослідження проводили при першому клініко-лабораторного обстеженні, на 7-10 день та через 12 тижнів спостереження / лікування.

Для бактеріологічного дослідження вміст порожнини носа і придаткових пазух засівали на набір стандартних поживних середовищ та культивували в аеробних і анаеробних умовах і в умовах зниженого вмісту кисню. Translation eptog Видову ідентифікацію умовно-патогенних мікроорганізмів про-

водили за загальноприйнятими методиками, відповідно до номенклатури Берги. Для виявлення мікроорганізмів (стафілококи, стрептококи, ешерихії, протей, псевдомонади, ін.) використовувався кров'яний м'ясо-пептонний агар, м'ясо-пептонний агар, середовище ЕНДО та Плоскірева. Мікроорганізми, які утворювали колонії на вказаних поживних середовищах, ідентифікували за наявністю ферментів (Enterotest-1 та Enterotest-2 – для ентеробактерій). Ідентифікація стафілококів проводилася за коагулазною, гемолітичною і лецитиназною активністю. Чутливість виділених культур мікроорганізмів до антимікробних засобів та бактеріофагів визначалася за допомогою стандартних дисків з антибіотиками або бактеріофагами відповідно. За результатами бактеріологічного дослідження проводили корекцію антибактеріальної терапії та вибір бактеріофага. Дослідження проводили на момент першого клініко-лабораторного обстеження до призначення антибактеріальних засобів та через 12 тижнів спостереження / лікування.

Первинним результатом дослідження було відсутність клінічних проявів захворювання через 12 тижнів або нових його рецидивів з моменту звернення (рандомізації) пацієнта. В якості вторинних результатів оцінювався вплив досліджуваної модифікованої терапії на показники системного та гуморального імунітету, зміну мікробного пейзажу та чутливості мікрофлори до антибактеріальних засобів через 12 тижнів спостереження та лікування.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася за допомогою статистичної комп'ютерної програми Statistica for Windows, v.12 та у статистичному пакеті «SPSS 20» (SPSS Inc.) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Кількісні параметри представлені у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення \pm середнє квадратичне відхилення) або $Me[Q25\%; Q75\%]$ (медіана, інтерквартильний розмах (25-й та 75-й процентилі) в залежності від виду розподілу (параметричного або непараметричного). Для порівняння параметричних даних (після перевірки кількісних даних на нормальний розподіл) застосовували двобічний t-критерій Стюдента (для 2-х незалежних вибірок) та метод ANOVA – для декількох груп. При розподілі даних, що суперечать закону нормального розподілу, застосовували U-критерій Манна-Уїтні для 2-х груп незалежних сукупностей і критерій Краскела – Уолліса – для декількох груп. Статистично значущими вважалися відмінності при $p < 0,05$ (95%-й рівень значущості).

Результати та обговорення.

Результати статистичної обробки отриманих даних на етапах спостереження продемонстрували, що базова терапія гострих риносинуситів (група №1, контроль) є в цілому ефективною та сприяє купіруванню запалення в середньому до 7-10 дня лікування. Проте у пацієнтів, які отримали тільки базисну терапію, хронізація захворювання відмічена в 16 випадках, що склало 53,3%. Порівняння середніх значень вмісту імуноглобуліну на початку лікування та через 7-10 днів лікування між підгрупами хворих групи №1 із повним видужанням ($n=14$) та хронізацією захворювання ($n=16$) достовірно не відрізнялися, тоді як через 12 тижнів концентрації IgA в сироватці крові та SIgA в назальних змивах виявилися відповідно в 3,2 та 3,7 рази нижчими у хворих із хронізацією патологічного процесу в порівнянні з хворими, у яких відбулося повне видужання ($p < 0,001$) (рис. 1-А, Б).

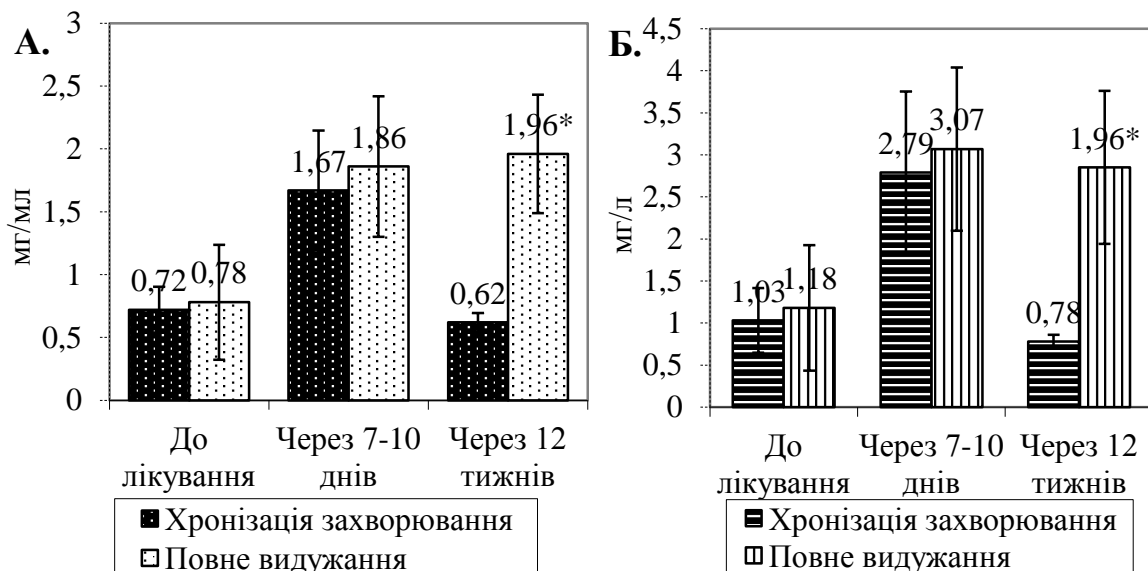


Рис. 1 Вміст IgA в сироватці крові (А) та SIgA в назальному секреті (Б) пацієнтів із повним видужанням ($n=14$) та хронізацією процесу ($n=16$) ($M \pm \sigma$). Примітка. * - статистично достовірна відмінність ($p < 0,001$) відносно відповідного показника іншої групи.

Це спонукає думати, що динаміка вмісту IgA в сироватці крові та SIgA в назальних змивах є важливим критерієм ефективності лікування хворих із гострими риносинуситами бактеріального генезу.

Встановлено, що в порівняно з іншими варіантами терапії, поєднане застосування імуномодулятора та бактеріофага додатково до базисної терапії сприяє найбільш ефективній корекції дисфункції гуморальної ланки імунної системи у хворих із гострими риносинуситами, що підтверджується динамікою змін IgA в крові та SIgA в назальному секреті. Так, у хворих групи №4 через 7-10 днів від початку лікування концентрація IgA в сироватці крові була вищою в 1,4, 1,3 рази та на 8%, ніж у хворих групи №1, №2 та №3 відповідно ($2,5 \pm 0,43$ мг/мл проти $1,76 \pm 0,52$ мг/мл в групі №1; $1,92 \pm 0,28$ мг/мл

в групі №2 та $2,3 \pm 0,56$ мг/мл в групі №3), а через 12 тижнів – в 2; 1,5 та 1,3 рази, ніж у хворих групи №1, №2 та №3 ($2,56 \pm 0,4$ мг/мл проти $1,25 \pm 0,75$ мг/мл в групі №1; $1,66 \pm 0,69$ мг/мл в групі №2 та $1,98 \pm 0,78$ мг/мл в групі №3, відповідно); $p < 0,001$; критерій Краскела-Уоліса (рис. 2). Концентрація SIgA в назальному секреті у хворих групи №4 була вищою через 7-10 днів від початку лікування в 1,8; 1,7 та 1,4 рази, ніж у хворих групи №1, №2 та №3 відповідно ($5,31 \pm 1,88$ мг/л проти $2,92 \pm 0,96$ мг/л в групі №1; $3,02 \pm 1,08$ мг/л в групі №2 та $3,71 \pm 1,47$ мг/л в групі №3, $p < 0,001$); а через 12 тижнів – в 3; 2,1 та 1,7 рази, ніж у хворих групи №1, №2 та №3 ($5,27 \pm 1,87$ мг/л проти $1,75 \pm 1,22$ мг/л в групі №1; $2,51 \pm 1,21$ мг/л в групі №2 та $3,12 \pm 1,65$ мг/л в групі №3, відповідно); $p < 0,001$; критерій Краскела-Уоліса (рис. 3).

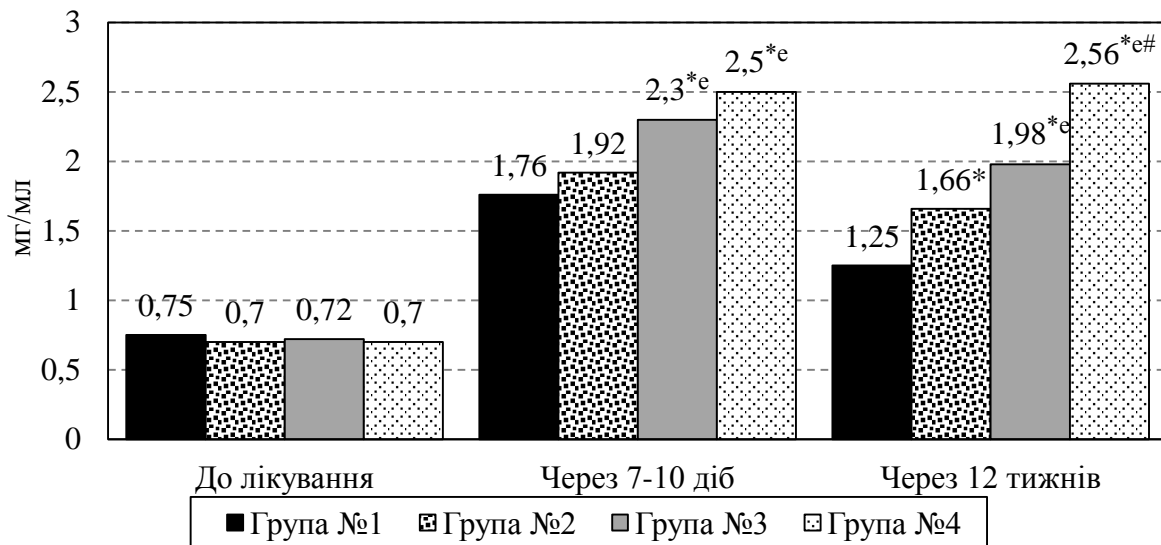


Рис. 2 Вміст IgA в сироватці крові пацієнтів в групах порівняння ($M \pm \sigma$). Примітка. * - $p < 0,05$ відносно відповідного показника групи №1; # - $p < 0,05$ відносно показника групи №2; e - $p < 0,05$ відносно показника групи №3.

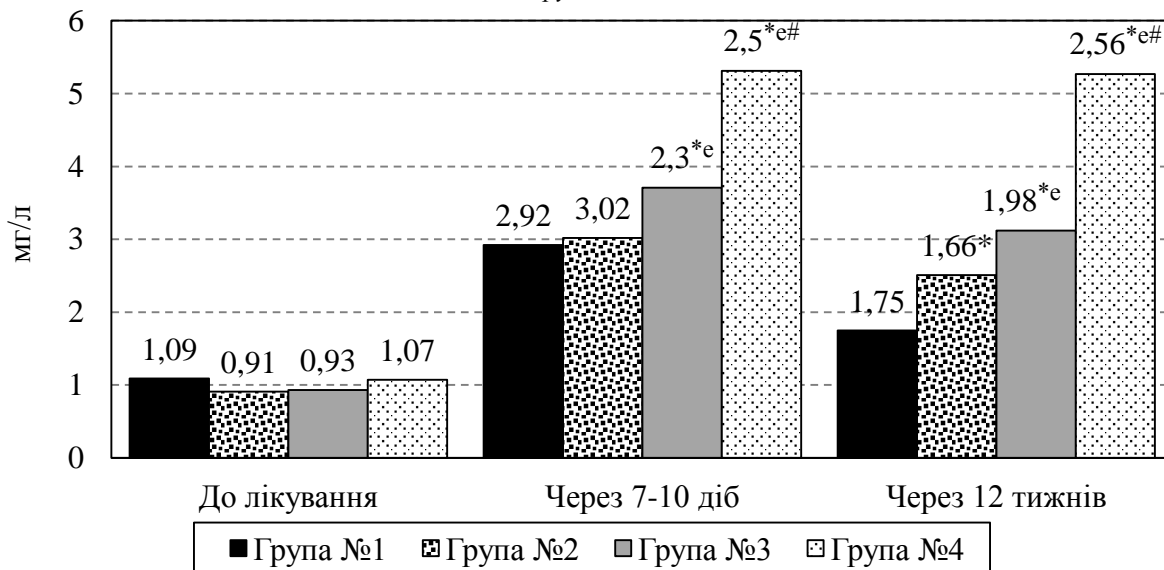


Рис. 3 Вміст SIgA в назальному секреті пацієнтів в групах порівняння ($M \pm \sigma$). Примітка. * - $p < 0,05$ відносно відповідного показника групи №1; e - $p < 0,05$ відносно показника групи №2; # - $p < 0,05$ відносно показника групи №3.

На початку дослідження в усіх чотирьох групах серед виділених культур переважали грам-позитивні мікроорганізми, котрих було 70,7% у групі №1, 80,5% у групі №2, 97,3% у групі №3 та 92,7% у групі №4. Найбільш часто серед грам-позитивних мікроорганізмів у всіх аналізованих групах зустрічалися *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*

viridans та *Streptococcus pneumoniae*, а серед грам-негативних мікроорганізмів – *Moraxella catarrhalis* та *Haemophilus influenzae*.

Звертає увагу високий відсоток резистентних до застосованих нами антибактеріальних засобів штамів мікроорганізмів серед вегетуючих у порожні носа бактерій через 12 тижнів спостереження – 22 з 41 штами, що склало 53,6% (табл. 2).

Таблиця 2

Чутливість мікроорганізмів до антимікробних препаратів з урахуванням їх видової приналежності

Види мікроорганізмів	Кількість штамів за ступенем чутливості			
	Група №1	Група №2	Група №3	Група 4
Грам-позитивні	16/13	24/9	31/5*	38/0* ^{е#}
<i>Staphylococcus aureus</i>	4/7	9/5	24/3*	25/0* ^е
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6/0	2/0	2/0	3/0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1/2	5/1	1/1	5/0*
<i>Streptococcus viridans</i>	4/3	6/3	3/1	5/0
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1/1	2/0	1/0	-
Грам-негативні	3/9	7/1*	0/1	3/0*
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3/3	3/0	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	0/5	3/1	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0/1	-	-	2/0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	1/0	0/1	1/0

Примітка. В чисельнику наведені чутливі штами; в знаменнику – резистентні культури (виділялися через 12 тижнів після завершення лікування);* – $p < 0,05$ порівняно з групою №1; ^е – $p < 0,05$ порівняно з групою №2; [#] – $p < 0,05$ порівняно з групою №3.

З'ясовано, що загальна кількість резистентних до антибіотиків грам-позитивних мікроорганізмів була достовірно меншою в групі №3 та №4, в яких хворі отримували бактеріофаг, ніж у групі №1, відповідно: $\chi^2 = 7,68$; $p = 0,006$ та $\chi^2 = 21,14$; $p < 0,001$. Отримані дані свідчать про ефективність застосованих препаратів бактеріофагів для елімінації збудників захворювання. Водночас, значущі відмінності щодо кількості антибіотикорезистентних грам-позитивних мікроорганізмів між групами №2 та №4 ($\chi^2 = 11,87$; $p < 0,001$) та між №3 та №4 ($\chi^2 = 5,6$; $p = 0,017$) наводять на думку, що поєднане використання імуномодулятора та бактеріофага збільшує ефективність мікробіологічної негатиції не тільки за рахунок елімінації збудника бактеріофагом, але й за рахунок підвищення імунної спроможності організму хворих еліминувати цей збудник. У непрямий спосіб це наше міркування підтверджують результати аналізу елімінації грам-негативних мікроорганізмів, які є нечутливими до використаних бактеріофагів. Так, було виявлено, що загальна кількість резистентних до антибіотиків грам-негативних мікроорганізмів серед персистуючих бактерій була достовірно меншою в групах №2 та №4, які отримували імуномодулятор, ніж у групі №1, відповідно: $\chi^2 = 7,5$; $p = 0,006$ та $\chi^2 = 5,63$; $p = 0,018$.

Відмінності щодо частотних характеристик мікробіологічної негатиції між досліджуваними групами отримані за рахунок таких ізолянтів, як *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pneumoniae*, котрі мали чутливість до відповідних бактеріофагів. Так, застосування стафілококового бактеріофагу у групах №3 та №4 дозволило достовірно зменшити кількість персистуючих штамів *Staphylococcus aureus* у цих групах у порівнянні з групою №1 (відповідно: $\chi^2 = 11,12$; $p < 0,001$ та $\chi^2 = 19,75$; $p < 0,001$), а застосування піофага асоціювалося з достовірним зменшенням кількості персистуючих штамів *Streptococcus pneumoniae* у групі №4, порівняно з групою №1 ($\chi^2 = 4,44$; $p = 0,035$).

Серед усіх досліджуваних груп пацієнтів частота хронізації захворювання була найвищою у хворих, котрі отримували тільки базисну терапію, – 16 з 30 (53,3%) випадків ($\chi^2 = 24,97$; $p = 0,001$), що було на 30% більше, ніж у хворих групи базової терапії в комбінації з імуномодулятором (СШ: 0,27; 95% ДІ: [0,09-0,81]), на 36,6% більше, ніж у хворих групи базової терапії в комбінації з бактеріофагом (СШ: 0,18; 95% ДІ: [0,05-0,58]), а в групі базової терапії в комбінації з імуномодулятором та бактеріофагом хронізації патологічного процесу не було (рис. 4).

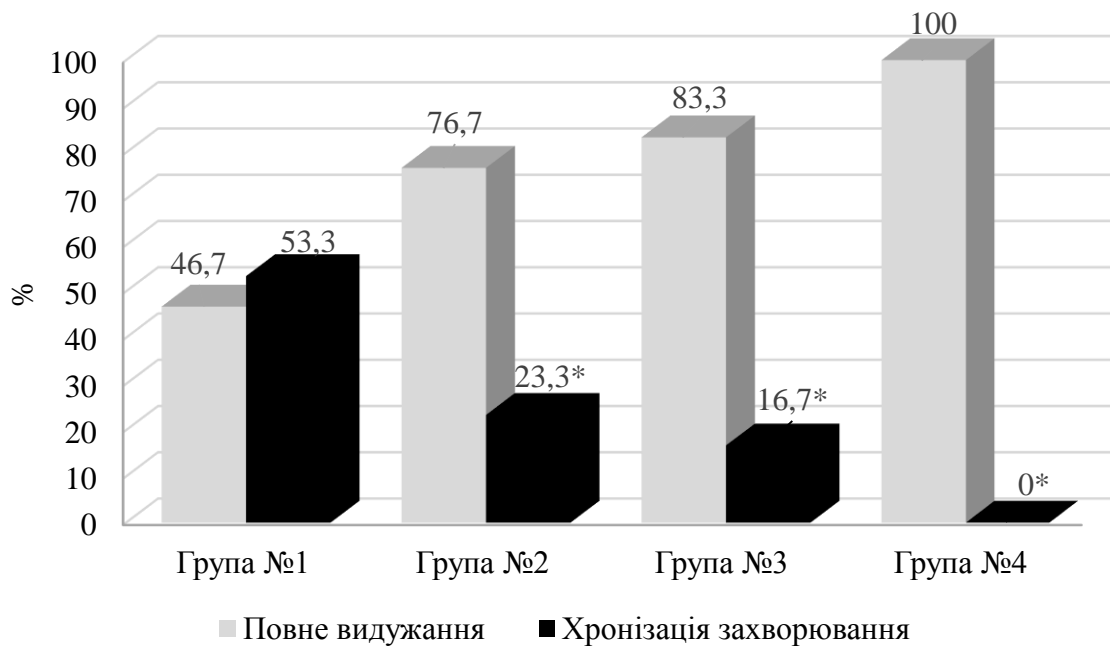


Рис. 4 Результати лікування хворих із гострим риносинуситом в групах порівняння. Примітка. * - статистично достовірна відмінність ($p < 0,001$) відносно відповідного показника групи №1 (контрольної).

Як показало дослідження, на сьогоднішній день існує ряд заходів, які досить ефективно вирішують певні терапевтичні завдання. Оскільки проблема хронізації запального процесу верхніх дихальних шляхів є дуже багатогранною, комбінація лікувальних заходів є більш ефективною з огляду на вірогідну сумачію позитивних ефектів кожної із застосованих інтервенцій. Так, отримані нами дані дозволяють стверджувати, що модуляція імунної відповіді та використання бактеріофагу та додатково до базисної терапії сприяють активації гуморального імунітету (за результатами визначення IgA в сироватці крові та SIgA в назальному секреті) та більш ефективній мікробіологічній негативації із зменшенням частоти персистенції антибіотикорезистентних бактерій, що вірогідно вплинуло на результати лікування, а саме відсутність випадків хронізації гострого бактеріального риносинуситу у цих хворих.

Висновки.

1. Поєднане використання бактеріофагу та імуномодулятора (Інозин пранобекс) додатково до базисної терапії сприяють активації гуморального імунітету (за результатами визначення IgA в сироватці крові та SIgA в назальному секреті) та більш ефективній мікробіологічній негативації із зменшенням частоти персистенції антибіотикорезистентних бактерій, зокрема *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pneumoniae*, порівняно з контрольною групою базисної терапії (відповідно: $p < 0,001$ та $p = 0,035$).

2. Модифікована терапія із поєднанням застосування імуномодулятора та бактеріофага сприяє попередженню хронізації гострого бактеріального риносинуситу. Частота хронізації гострого бактеріального риносинуситу була найвищою (53,3%) у

хворих, котрі отримували тільки базисну терапію, що було на 30% більше, ніж у хворих групи базисної терапії в комбінації з імуномодулятором (СШ: 0,27; 95% ДІ: [0,09-0,81]) та на 36,6% більше, ніж у хворих групи базисної терапії в комбінації з бактеріофагом (СШ: 0,18; 95% ДІ: [0,05-0,58]), $p = 0,001$. Хронізації захворювання серед пацієнтів, яким поєднано використовували бактеріофаг та модуляції імунної відповіді додатково до базисної терапії, виявлено не було.

Список літератури

1. Шадыев ТХ. Острый синусит. Русский медицинский журнал. 2013; 21(11): 567-72.
2. Aring AM, Chan MM. Current Concepts in Adult Acute Rhinosinusitis. *Am Fam Physician*. 2016; 94(2):97-105.
3. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;40(2): 99-193.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1-12.
5. Gluck O, Marom T, Shemesh S, Tamir SO. Adult acuterhinosinusitis guidelines worldwide: similarities and disparities. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018.[Epub ahead of print].
6. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(4):693-707.
7. Head K, Chong LY, Pirochchai P, et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011994.
8. Lopatin AS, Ivanchenko OA, Soshnikov SS, Mullol J. *Cyclamen europaeum* improves the effect of oral antibiotics on exacerbations and recurrences of

chronic rhinosinusitis: a real-life observational study (CHRONOS). *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2018;38(2):115-23.

9. Riechelmann H, Giotakis A, Kral F; European Rhinologic Society and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Acute rhinosinusitis in adults--EPOS 2012 Part II. *Laryngorhinootologie.* 2013;92(11):763-76.

10. Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annu Rev Pathol.* 2017; 12:331-357.

11. Sng WJ, Wang DY. Efficacy and side effects of antibiotics in the treatment of acute rhinosinusitis: a systematic review. *Rhinology.* 2015; 53(1):3-9.

12. Tan BK, Peters AT, Schleimer RP, Hulse KE. Pathogenic and protective roles of B cells and antibodies in patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(5):1553-60.

13. Wei HQ, Zhu ZW, Cao Z, et al. The bacteriologic features of recurrent acute rhinosinusitis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2018;32(7):510-3.

Медведовська Наталія Володимирівна

доктор медичних наук, професор,

*професор кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика*

Бугро Валерій Іванович

доктор медичних наук, доцент,

доцент кафедри управління охороною здоров'я

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Касьяненко Іван Іванович

пошукач

Державна установа «Інститут стратегічних досліджень МОЗ України»

Medvedovska N.V.

doctor of medical sciences, professor,

professor of department of family medicine and ambulatory care department

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Bugro V.I.

doctor of medical sciences, docent,

associate professor of department of healthcare management

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Kasianenko I.I.

PhD candidate

State Institution "Institute for Strategic Studies UKRAINIAN MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE"

ПРОБЛЕМА ПОШИРЕНOSTІ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В СУЧАСНИХ УМОВАХ ФУНКЦІОНУВАННЯ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

VIRAL HEPATITIDES PREVALENCE UNDER HEALTHCARE FACILITIES' TODAY'S FUNCTIONING

Резюме. З роками проблема поширення вірусних гепатитів, які передаються гемоконтактним шляхом набуває все більшої актуальності, попри сучасні інновації в медичній галузі вона залишається далекою від свого вирішення. Через часто прихований перебіг захворювання на парентеральний вірусний гепатит, переважання хронічних форм його клінічного перебігу, більшість випадків реєструється на стадії розвитку цирозу або раку печінки. Ситуація ускладнюється значним відставанням нашої країни у запровадженні сучасних профілактичних стратегій, зокрема щодо вакцинопрофілактики вірусного гепатиту В у новонароджених, профілактики в середовищі високого ризику інфікування, формуванні і нагляді за групами ризику з високою ймовірністю інфікування HBV і HCV як вертикальним, так і горизонтальним шляхом при контакті з біологічними рідинами хворих, які містять високу концентрацію вірусів (кров, сироватка, плазма, сперма вагінальні виділення, слюна, сльоза, плевральна, навколоплідна, перикардіальна, перитонеальна, синовіальна та цереброспинальна рідина), що і обумовило актуальність наукового пошуку в обраному нами напрямку. **Метою** дослідження стало проведення аналізу, за даними вітчизняних та іноземних літературних джерел, результатів сучасних досліджень з проблеми зростання поширеності парентеральних вірусних гепатитів для пошуку сучасних ефективних заходів їх попередження, зокрема в сучасних умовах функціонування лікарняних закладів в Україні. **Матеріалами і методами** проведення дослідження стали: бібліосемантичний, статистичний, аналітико-синтетичний методи та контент-аналіз, з допомогою яких вивчалися описані в наукових публікаціях тенденції поширеності вірусних гепатитів, які передаються парентеральним (гемоконтактним) шляхом, їх вплив на формування популяційного здоров'я населення різних країн світу в порівнянні з Україною та підходи до ефективного планування заходів з попередження поширення гемоконтактних інфекцій, окрема в сучасних умовах функціонування вітчизняних лікарняних закладів. **Результати дослідження та їх обговорення.** Через значну тривалість перебігу захворювання (до кількох десятиліть), та характерну безсимптомність його перебігу (особливо в субклінічній формі) та схильність до хронізації інфекційного процесу з локалізацією в печінковій паренхімі, більшість пацієнтів (від

40,0 % до 80,0 %) не знають, що вони хворі. Одночасно з цим зростає небезпека зараження оточуючих при контакті інфікованих рідин хворого людського організму з шкірними покривами (за наявності мікроскопічних травм), з раневими поверхнями (опікові поверхні або екзудативні вогнища ураження на шкірі (при екземі, екземоподібному дерматиті тощо), або ж при потраплянні бризок на кон'юнктиву ока чи інші слизові оболонки здорової особи. Особливу увагу медичних працівників слід звернути на специфічні критерії, наявність яких у пацієнта дозволяє віднести його до групи ризику зараження тим чи іншим гемоконтактним вірусним гепатитом. Необхідності набувають регулярні перевірки стану здоров'я медичного персоналу, включаючи лабораторні методи дослідження, задля унеможливлення поширення вірусних гепатитів на кшталт внутрішньолікарняних інфекцій. Суттєвого значення набуває специфічна профілактика та контроль за дотриманням правил асептики і антисептики, використання засобів індивідуального захисту медичним персоналом, регулярністю їх заміни, в лікарняних закладах. Медичні працівники, у яких виник ризик зараження вірусом парентерального гепатиту, повинні бути орієнтовані на вакцинопрофілактику. **Висновки.** Проблема подолання гемоконтактних (парентеральних) вірусних гепатитів далека від свого вирішення, що зумовлює актуальність наукового пошуку в обраному напрямі. В сучасних соціально-економічних умовах в Україні актуальності набуває своєчасне інформування громадськості з цих питань, забезпечення доступності діагностики та лікування для широких верств населення, попередження поширення інфекційного процесу у осіб, які професійно пов'язані із щоденним контактом з кров'ю та іншими біологічними рідинами організму людини, задля унеможливлення внутрішньолікарняного зараження парентеральними вірусними гепатитами.

Ключові слова: парентеральні (гемоконтактні) вірусні гепатити, заходи попередження поширення інфекції, медичний персонал лікувальних закладів.

Summary. Over the years the problem of spread of viral hepatitises which are transmitted in the haemo contact way acquires the increasing relevance, despite modern innovations in medical branch she remains far from the decision. Because of often hidden course of a disease of parenteral viral hepatitis, prevalence of chronic forms of his clinical current, the majority of cases is registered at a stage of development of cirrhosis or cancer of a liver. The situation becomes complicated considerable lag of our country in introduction of modern preventive strategy, in particular vaccinal prevention of viral hepatitis B at newborns, prevention in the environment of high risk of infection, formation and observation of risk groups with high probability of infection of HBV and HCV with both a vertical, and horizontal way at contact with biological liquids of patients which contain high concentration of viruses (blood, serum, plasma, sperm, vaginal allocations, saliva, a tear, pleural, amniotic, pericardiac, perineal, sinovialny and tserebrospinalny liquids), as has proved relevance of scientific search in the direction chosen by us.

Carrying out the analysis, by data domestic and foreign literary publications, results of modern researches on a problem of increase of prevalence of parenteral viral hepatitises for search of modern effective actions of their prevention, in particular in modern operating conditions of medical institutions in Ukraine became a **research objective. Materials and methods** of carrying out a research became: bibliosemantichesky, statistical, analitiko-synthetic methods and the content analysis by means of which the tendencies of prevalence of viral hepatitises described in scientific publications which are transferred in the parenteral (haemo contact) way, their influence on formation of population health of the population of the different countries of the world in comparison with Ukraine, approaches to effective planning of actions for prevention of spread of haemo contact infections, in particular in modern operating conditions of domestic medical institutions were studied. **Results of a research and their discussion.** Because of the considerable duration of course of a disease (up to several decades), and her characteristic bezsimptomnost (especially in a subclinical form) and tendency to synchronization of infectious process with localization in a hepatic parenchyma, most of patients (from 40,0% to 80,0%) don't know that they are sick. Along with it the danger of infection of people around at contact of the infected liquids of a sore human body with integuments increases (in the presence of microscopic injuries), with wound surfaces (the burn surfaces or the ekszudativny centers of defeat on skin (at eczema, ekzemopodobny dermatitis, etc.), or at hit of splashes on an eye conjunctiva, other mucous membranes of the healthy person. The special attention of health workers needs to be drawn to specific criteria which presence at the patient allows to refer it to risk group of infection with this or that haemo contact viral hepatitis. Necessary will melt regular checks of the state of health of medical personnel, including laboratory methods of a research, for prevention of spread of viral hepatitises as intrahospital infection. Specific prevention and control over the implementation of rules of an asepsis and antiseptics, use of individual protection equipment by medical personnel, regularity of their replacement, in medical institutions has essential value. Health workers who had had a risk of infection with a virus of parenteral hepatitis have to be focused on vaccinal prevention. **Conclusions.** The problem of fight against haemo contact (parenteral) viral hepatitises is far from the decision that proves relevance of scientific search in the chosen direction. In modern social and economic conditions in Ukraine timely informing the public on these questions, ensuring availability of diagnostics and treatment for a general population, prevention of prevalence of infectious process at the faces which are professionally tied with daily contact with blood and other biological liquids of a human body for prevention of intrahospital infection with parenteral viral hepatitises acquires relevance.

Keywords: parenteral (haemo contact) viral hepatitises, measures of prevention of spread of an infection, medical personnel of medical institutions.

Вступ. В 2010 р., на сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я було прийнято рішення відмічати Всесвітній день боротьби з гепатитами, що стало свідченням визнання світового масштабу небезпеки їх поширення [1–3]. Щорічно вірусними гепатитами інфікується близько 500 млн. осіб [4]. За сучасними даними в світі нараховується більше двох мільярдів людей, інфікованих вірусом гепатиту В, з яких 350 млн. страждають на хронічну інфекцію печінки та є її носіями [5]. За даними інших дослідників, з хронічним гепатитом В живе більше 257 млн. осіб, з хронічним гепатитом С, – близько 71 млн. осіб [6]. Вірусом гепатиту В щорічно в світі інфікується близько 50 млн. осіб, від наслідків хронічного вірусного гепатиту помирає від 1 до 2 млн. осіб [3, 7]. Близько 350 тис. осіб щорічно вмирає від захворювань печінки, пов'язаних з вірусним гепатитом С, щорічно інфікується 3-4 млн. осіб [2].

За оцінками різних дослідників вірусним гепатитом С в світі інфіковано 130-170 млн. осіб, для порівняння, кількість ВІЛ-інфікованих оцінюється близько 35-37 млн. осіб, що дозволяє усвідомити значну загрозу поширення парентеральних вірусних гепатитів [8–10]. Проте, за даними різних дослідників, ці цифрові дані є не повними, через значну тривалість перебігу захворювання (до кількох десятиліть), та часто його безсимптомність (особливо в субклінічній формі), більшість пацієнтів (від 40,0 % до 80,0 %) не знають, що вони хворі, а отже і не звертаються до закладів охорони здоров'я [11, 12], що робить актуальним пошук шляхів та заходів із своєчасного виявлення парентерального вірусного гепатиту, ефективної його лабораторної діагностики та профілактики.

Метою дослідження стало проведення аналізу, за даними вітчизняних та іноземних літературних джерел, результатів сучасних досліджень з проблеми зростання поширеності парентеральних вірусних гепатитів для пошуку сучасних ефективних заходів їх попередження, зокрема в умовах функціонування лікарняних закладів в Україні.

Матеріалами і методами проведення дослідження стали: бібліосемантичний, статистичний, аналітико-синтетичний методи та контент-аналіз, з допомогою яких вивчалися описані в наукових публікаціях тенденції поширеності вірусних гепатитів, які передаються гемо контактним шляхом, їх вплив на формування популяційного здоров'я населення різних країн світу в порівнянні з Україною та підходи до ефективного планування заходів з попередження поширення гемоконтактних інфекцій, окрема в сучасних умовах функціонування вітчизняних лікарняних закладів.

Результати дослідження та їх обговорення. За отриманими нами результатами з'ясовано, що гепатит В, зокрема, в світі вважають захворюванням, асоційованим з поганими соціальними та економічними умовами життя населення, в той час як гепатит С в переважній більшості літературних джерел, зокрема в публікаціях науковців з європейських країн, Австралії, США, Азії здебільшого розглядається як супутня інфекція у пацієнтів з ВІЛ/СНІДом, частота інфікованості HCV серед

яких, за різними повідомленнями, становить від 17,8 до 25,9 % [13–16].

Низька ендемічність гепатиту В (HBsAg знаходять лише у 0,1–2,0 % населення) є характерною для населення країн Західної Європи, США, Канади, Австралії, Новій Зеландії. Низькою (менше 2,0 %) її поширеність виявлена в Північній Америці, Європі, де переважає статевий шлях передачі вірусних гепатитів, такий же шлях передачі вірусного гепатиту В переважає і в Австралії [17, 18].

Проміжна ендемічність (2,1–7,9 %), – характерна для Японії, країн басейну Середземного моря, Центральної Азії, Близького Сходу, Центральної та Південної Америки [17]. Середньою (2,0–7,0 %) поширеність вірусного гепатиту С виявлена на території країн СНД [19, 20].

Південно-Східна частина Азії, Китай та Африка південніше Сахари відзначаються високим рівнем розповсюдження HBV-інфекції (10–20 % осіб і навіть більше мають HBsAg) [21–23].

Висока поширеність маркера HBV-інфекції – HBsAg (8,0–20,0 %) в країнах Африки, Азії, Південно-Східної Америки поєднується з переважно вертикальним шляхом її передачі (забезпечує перехід збудників від матері до плода через плаценту, тобто від одного покоління до іншого). Вірус гепатиту В (HBV) щорічно у кожного десятого мешканця Центральної Азії, який захворів вперше (10,0 %) викликає хворобу із хронічним перебігом. Його тривалість більше 6-ти місяців збільшує ризик розвитку цирозу та(або) раку печінки [24].

За оцінками Global Burden of Diseases, найбільша кількість інфікованих HCV осіб проживає на Півдні Азії – понад 50 млн, Сході Азії – понад 50 млн, у Північній Африці та на Середньому Сході – понад 15 млн, у Південно-Східній Азії – понад 10 млн. [25, 26].

В країнах Європейського регіону частота виявлення антитіл до HCV (анти-HCV) коливається в межах 0,4–5,2 %. Найнижчі показники (до 0,5 %) характерні для Скандинавських країн, Австрії та Нідерландів, до 1,0%, – в Чеській Республіці, Франції, Німеччині, Угорщині, Португалії, Словенії, Іспанії, Нідерландах, Швеції, Великобританії [27]. Середні показники (1–4%) поширеності вірусного гепатиту С характерні для Боснії, Азербайджану, Італії, Косово, Казахстану, Сербії, Росії. Високими (понад 3 %) вони виявлені в Болгарії, Греції, Італії й Румунії, а найвищими в Грузії (6,7 %) [28].

Результати сероепідеміологічних досліджень розповсюдженості HBV- та HCV-інфекції серед населення України, дозволить віднести нашу територію до країн із проміжними рівнями їх розповсюдженості та тенденціями до зменшення. [29]

В порівнянні з вірусним гепатитом В, при якому переважають природні шляхи передачі інфекції, вірусний гепатит С передається природним шляхом з меншою частотою. Так, ризик перинатальної передачі HCV коливається в межах від 0–5 до 12 %, і лише при високій віремії у матері, наявності у неї одночасно і ВІЛ-інфекції ризик сягає 29–

35 %, зумовлюючи зростання (в 3,2 разу) ризику інфікування новонародженого при пологах природнім шляхом у такої матері [30].

Ситуація ускладнюється значним відставанням нашої країни у запровадженні сучасних профілактичних стратегій, зокрема щодо вакцинопрофілактики вірусного гепатиту В у новонароджених, профілактики в середовищі високого ризику інфікування, формуванні і нагляді за групами ризику з високою ймовірністю інфікування HBV і HCV як вертикальним, так і горизонтальним шляхом при контакті з біологічними рідинами хворих, які містять високу концентрацію вірусів (кров, сироватка, плазма, сперма вагінальні виділення, слина, сльоза, плевральна, навколоплідна, перикардальна, перитонеальна, синовіальна та цереброспінальна рідина) [1, 18].

Актуальності набуває пошук шляхів попередження поширення, формування груп ризику, своєчасної діагностики гемоконтактних вірусних гепатитів. Із описаних в літературі парентеральних шляхів передачі вірусної інфекції гепатитів В, D, С, найчастіше зустрічаються передача вірусів із рідинами хворого людського організму здоровому при: незахищених сексуальних контактах (особливо при нетрадиційних статевих контактах пацієнта, який хворіє на вірусний гепатит, незалежно від того в якій формі протікає захворювання (гострий чи хронічний перебіг); у споживачів ін'єкційних наркотиків; при проведенні оперативних втручань; переливанні крові (гемотранфузіях), гемодіалізі; медичних та стоматологічних маніпуляціях, ін'єкціях, видалення зубів; під час виконання пірсингу, татуювань, деяких косметичних процедур, таких як манікюр, педикюр; при використанні чужих засобів особистої гігієни (зубна щітка, бритвенні приналежності тощо) [1, 5, 31].

Пацієнти, не усвідомлюючи важкості свого стану, наявності у них інфекційного процесу, що супроводжується виникненням хронічних печінкових ускладнень, наражають на ризик інфікування оточуючих осіб. За прогнозами експертів ВООЗ щорічно професійний вплив біологічних рідин стане джерелом виникнення більше 60 тис. випадків захворювань на гепатит В і 16 тис. випадків гепатиту С, які в свою чергу стануть причиною передчасних смертей від HBV-інфекції (261), HCV-інфекції (145) у медичних працівників упродовж 2000–2030 років, і половина з них – у країнах Африки на південь від Сахари [2, 21].

Високим ризик зараження при вірусному гепатиті В є у осіб, які: мають ризиковану сексуальну поведінку (наприклад, чоловік, який має сексуальні стосунки з чоловіками; сексуальний партнер споживача ін'єкційних наркотиків; наявність великої кількості статевих партнерів та ін.); є споживачами ін'єкційних наркотиків; проживають або тимчасово перебувають на високоендемічній по гепатиту В території; діти народжені від HBsAg-позитивної матері. При вірусному гепатиті С це: споживання ін'єкційних (спільне використання ін'єкційних засобів), неін'єкційних наркотиків; ризикована сексуальна поведінка (тривалі статеві контакти з HCV-

інфікованою особою, споживачем ін'єкційних наркотиків); передивання крові або її компонентів в анамнезі; професійний контакт з кров'ю та іншими рідинами людського організму (хірургічна, стоматологічна, гінекологічна, лабораторна служби, тощо); мешканець ендемічної по гепатиту С території (наприклад Єгипет) [1, 20, 23, 27].

У преамбулі до Європейських рекомендацій з менеджменту працівників охорони здоров'я наводяться дані, згідно яких в Європі щороку через ушкодження шкіри гострими інструментами наражаються на ризик інфікування HBV 304 тис. медичних працівників, 149 тис. – HCV, 22 тис. – ВІЛ [33], а загальна кількість співробітників охорони здоров'я, які щорічно отримують травми гострими предметами, контамінованими HCV, HBV і ВІЛ, за розрахунками, сягає 926 тис., 2 млн. та 327 тис. відповідно [32]. В структурі професійних захворювань медичних працівників на частку парентеральних вірусних гепатитів припадає до 16 % [34].

Науковцями з Японії та Китаю доведено, що залишається суттєвим відсоток медиків, які взагалі не користуються засобами захисту [35]. Опитування канадських лікарів показало, що вони схильні використовувати засоби захисту лише за наявності настороженості про інфікованість пацієнта [36]. Результати кроссекційного дослідження думки лікарів в Великобританії виявив, що лише 45,5 % з них користувалися засобами захисту для очей, 23,2 % – надягали подвійні рукавички і 84,4 % уникали передавання з рук в руки гострих інструментів. Серед медиків Литви, які повідомили про травми гострими інструментами, кожен десятий (14,5 %) не використовував засоби індивідуального захисту [37], аналогічною виявилася ситуація і в Японії [38]. Аналогічні вітчизняні дослідження засвідчили недооцінку медиками безпеки зараження гемоконтактними гепатитами під час виконання професійних обов'язків (21,0 % лікарів працювали без рукавичок, а захисними масками (окулярами, екранами) не користувались 47 % лікарів) [39]. SHEA (Society for Healthcare Epidemiology of America) рекомендує, щоб інфіковані HBV медичні працівники, незалежно від позитивного чи негативного результату тестування на HBsAg, у рутинній медичній практиці використовували подвійні рукавички [40].

Вклад в поширення інфекції саме за рахунок медичного персоналу в розвинених країнах світу є незначним, не існує обмежень в професійній діяльності медиків, при тому, що за ними має бути встановлене медичне спостереження з періодичністю 1 раз на 6 місяців, яке включає проведення клінічних та лабораторних обстежень (активність АлАТ, HBsAg, анти-HBc класу IgM) [41].

Серед можливих причин професійного інфікування парентеральними вірусними гепатитами, на які в першу чергу має бути здійснено вплив названі: відсутність настороженості; порушення санітарно-протиепідемічного режиму; нехтування індивідуальними засобами захисту; невиконання профілактичних заходів у випадках поранень, контактів з

кров'ю або іншим біологічним матеріалом (видалення контамінованого матеріалу з рани, поверхні шкіри; післяконтактна профілактика тощо). Через брак коштів, які виділяються на обладнання та зношеність останнього, для України ці аспекти є вкрай актуальними.

Оцінка ступеня ризику для власного життя медперсоналу показала, що переважали пошкодження при контакті з ймовірно контамінованим матеріалом (82,8 %), причому більшість з них (73,6 %) були пов'язані з уколами ($p < 0,01$). Найбільше число виробничих нестандартних ситуацій (73,3 %) було обумовлено потраплянням біологічних рідин пацієнта на шкіру та слизові оболонки медичного персоналу. Оцінка забезпечення останнього захисними індивідуальними засобами показала, що 15 % працівників не використовували медичних рукавичок. 39 % медичних працівників не були вакцинованими проти гепатиту В [42].

З 2013 року для країн ЄС почали діяти норми Директиви 3020/32/EU, відомої як EU Sharps Directive, для досягнення належного та необхідного рівня стандартних заходів захисту медичних працівників від небезпеки, пов'язаної з травмуванням гострими інструментами. Особи, які мають професійний контакт з кров'ю та іншими біологічними рідинами організму обстежуються на маркери гепатиту В і С 1 раз на 6 місяців [43].

За висновками ряду фахівців, інфікуванню медичного персоналу сприяє погіршення епідемічної ситуації з парентеральними вірусними гепатитами у країні, наявність значної кількості джерел збудників серед пацієнтів ЛПЗ (хворих та носіїв), значна концентрація ослаблених осіб на обмеженій площі, збільшення числа інвазивних процедур, збільшення навантаження та інтенсивності праці за умов «кадрового голодування», недостатнє забезпечення сучасними засобами індивідуального захисту персоналу, препаратами та обладнанням для дезінфекції й стерилізації, старінням і зношеністю стерилізаційного обладнання, неякісним проведенням дезінфекції та передстерилізаційного очищення виробів медичного призначення, неповним охопленням щепленнями (проти ГВ), відсутністю належної уваги та контролю з боку організаторів охорони здоров'я та низкою інших факторів [1, 7].

Дослідженнями, проведеними в Україні [44], було показано, що випадкові пошкодження та травмування протягом шести місяців спостереження отримували 98,5 % медичних працівників – уколи голкою або іншими гострими інструментами відзначали 50,9 %, порізи – 39,9 %, інші пошкодження – 9,2 %. Основними видами діяльності, які передбачали з контакт з кров'ю, були оперативні втручання (25,4 %), перев'язки (19,5 %), ін'єкції (19,3 %); у молодшого персоналу з медичною освітою – розбирання та миття використаних інструментів (25,4 %), взяття крові з вени (20,2 %), перев'язки (13,5 %); у молодшого медичного персоналу без медичної освіти – прибирання приміщень (49,7 %), розбирання й миття використаних інструментів (36,6 %). Ці дані узгоджуються з матеріалами досліджень іноземних науковців щодо наявності доведеного

ризиків інфікування вірусними гепатитами В і С у лікарів хірургічного профілю, патологоанатомів, анестезіологів, урологів, акушерів-гінекологів, травматологів через уколи голками, порізи та садна, що траплялися при проведенні операцій, зашиванні ран, наданні екстреної медичної допомоги та інших інвазивних втручаннях. За даними E. S. Weiss і співавт., від 20 до 38 % усіх хірургічних процедур пов'язано з їх проведенням пацієнтам, інфікованим ВІЛ, HBV або HCV [45].

Порушуються питання необхідності регулярної перевірки стану здоров'я медичного персоналу, включаючи лабораторні методи дослідження, задля унеможливлення поширення вірусних гепатитів на кшталт внутрішньолікарняних інфекцій. Суттєве значення має специфічна профілактика. Медичні працівники, у яких виник ризик зараження вірусом парентерального гепатиту, повинні бути орієнтовані на вакцинопрофілактику. Публікації переконують в безпечності вакцин проти вірусного гепатиту В, які дозволено робити навіть вагітним. Планові щеплення від гепатиту В включені в національний календар щеплень, починаючи з перших годин від народження, з наступним введенням другої дози через 1, а третьої – через 6 місяців [1, 7].

Серед дорослих вакцинопрофілактика здійснюється в пешу чергу в групах ризику (медичні працівники, які контактують з біологічними рідинами пацієнтів, хворі на гемодіалізі, споживачі ін'єкційних наркотиків, члени сімей, в яких проживають хворі на гепатит В). Є дослідження, за результатами яких після проведення вакцинопрофілактики серед медичних працівників захворюваність на гепатит В зменшилася в 2,7 рази, у більшості 77,27 % щеплених медпрацівників тривало в крові зберігався проєктивний рівень захисних антитіл [46].

Окрема увага приділяється освіті медичних працівників з питань асептики, навчання методам безпечної роботи з передбаченими тренінгами, практичними заняттями, майстер класами. Заняття в першу чергу зорієнтовані на студентів, інтернів, молодих медиків, які потребують знань та не мають достатнього досвіду. Ефективність проведення таких навчальних занять доводиться зниженням кількості професійних експозицій та відповідних аварійних ситуацій, пов'язаних з травмуванням голкою шприца чи іншими гострими інструментами [47].

Висновки. Збудникам гемоконтактних (парентеральних) вірусних гепатитів властива гетерогенність геному з нестабільною структурою вірусних генотипів, що зумовлює різноманітність клінічних ознак перебігу захворювання, значний відсоток його латентних, безсимптомних форм перебігу (людина, не підозрюючи, що хвора, наражає на ризик інфікування оточуючих) та значний відсоток хронічних форм, які завершуються незворотними фіброзними змінами, формуванням цирозу, раку печінки. Переважно діагноз встановлюється або випадково після отримання результатів біохімічного аналізу крові, або при обстеженні пацієнта на етапі розвитку фіброзу, цирозу та (або раку) печінки.

Сформовані специфічні критерії, внесені до національного уніфікованого клінічного протоколу надання первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям при вірусному гепатиті С (затверджений МОЗ України в 2014 р.), наявність яких дозволяє віднести пацієнта до групи ризику зараження тим чи іншим гемаконтактним вірусним гепатитом.

Особі, які мають професійні контакти з кров'ю та іншими біологічними рідинами організму, повинні мати настороженість, щодо ймовірної інфікованості пацієнтів, суворо дотримуючись і користуючись засобами захисту (рукавички, халати, маски, захисні окуляри та щитки).

В сучасних соціально-економічних умовах в Україні актуальності набуває своєчасного інформування громадськості з цих питань, забезпечення доступності діагностики та лікування для широких верств населення, освіти та формування настороженості до проблеми у медичних працівників, з дотриманням правил користування засобами індивідуального захисту. Вивчення особливостей формування епідеміологічної ситуації з парентеральними вірусними гепатитами в Україні залишається актуальним, оскільки його результати дозволять обґрунтувати прийняття регіональних, державних комплексних програм, з передбаченою науково-обґрунтованою послідовністю заходів профілактики поширення цих інфекцій.

Використана література:

1. Профілактика ВІЧ-інфекції и гепатита С. — http://ilive.com.ua/health/profilaktikavich-infektsii-i-gepatita-s_24318i160.html
2. Wasmuth J. C. Hepatitis C – Epidemiology, transmission and natural history / JanChristian Wasmuth // *Hepatology. A clinical textbook*; Mauss S., Berg T., Rockstroh J., Sarrazin C., Wedemeyer H., Ed. – Flying Publisher, 2009. – P. 37–48.
3. World Health Organization: Hepatitis B. 2008: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
4. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide / Perz J. F., Armstrong G. L., Farrington L. A. [et al.] // *J. Hepatol.* – 2006. – V. 45. – P. 529–538.
5. Chisari F. V. Pathogenesis of hepatitis B virus infection / F. V. Chisari, M. Isogawa, S. F. Wieland // *Pathol. Biol. (Paris)*. — 2010. — V. 58 (4). — P. 258 – 266.
6. The cost-effectiveness of one-time hepatitis C screening strategies among adolescents and young adults in primary care settings / S.A. Assoumou, A.Tasillo, J.A.Leff, B.R.Schackman, M.L.Drainoni, C.R.Horsburgh, M.A.Barry, C.Regis, A.Y.Kim, A.Marshall, S.Saxena, P.C.Smith, B.P.Linas // *Clin Infect Dis.* — 2017. — Vol. 9. — P. 798.
7. Hepatitis C virus infection among women giving birth – Tennessee and United States, 2009 – 2014 / S.W. Patric, A.M.Bauer, M.D.Warren, T.F.Jones, C.Wester // *J. Int.AIDS Soc.* – 2015. – Vol. 18. – P. 198 – 288.
8. Increases in acute Hepatitis B virus infections – Kentucky, Tennessee, and West Virginia, 2006 – 2013 / A.M.Harris, K.Iqbal, S.Schillie, J.Britton, M.A.Kainer, S.Tressler, C.Vellozzi // *MMWR Surveil Summ.* – 2015. – Vol. 64(9). – P. 1 – 14.
9. Ярошенко Е. Б. Роль вирусных гепатитов в развитии гепатоцеллюлярной карциномы / Е. Б. Ярошенко, Э. З. Бурневич, Я. Г. Мойсюк // *Практическая онкология.* — 2008. — Т. 9, № 4. — С. 189 – 193.
10. Косаговская И. И. Медико-социальные аспекты вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи / И. И. Косаговская, Е. В. Волчкова // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2013. — № 1. — С. 28 – 38.
11. Hepatitis C virus infection in Scotland: epidemiological review and public health challenges / Hutchinson S. J., Roy K. M., Wadd S. [et al.] // *Scott. Med. J.* – 2006. – V. 51. – P. 8–15.
12. The knowledge and behaviors of HCV-infected persons identified in a seroprevalence survey, USA, 2001–2002 / A. Wasley, L. Finelli, B. Bell, M. Alter // *J. Clin. Virol.* – 2006. – V. 36 (Suppl.). – P. S198–S199.
13. Screening for hepatitis C as a prevention enhancement (SHAPE) for HIV: an integration pilot initiative in a Massachusetts Country correctional facility / N.Cocoros, E.Nettle, D.Chuch, L.Bourassa, V.Sherwin, K.Cranston, R.Carr, H.D.Fukuda, A.Jr.DeMana // *Can.J.Public Health.* – 2017. – Vol. 98(2). – P. 130 – 133.
14. Landovitz R. J. Clinical practice. Postexposure prophylaxis for HIV infection / R. J. Landovitz, J. S. Currier // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – V. 361 (18). – P. 1768–1775.
15. Bradshaw D. Sexually transmitted hepatitis C infection: the new epidemic in MSM? / D. Bradshaw, G. Matthews, M. Danta // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2013. — V. 26 (1). — P. 66 – 72.
16. Acute hepatitis C in persons infected with the human immunodeficiency virus (HIV): the “real-life setting” proves the concept / M.Obermeier, P. Ingiliz, L. Weitner, C. Cordes, A. Moll, B. Hintsche, F.Schlote, S.Koeppel, S.Christensen, C.Mayr, A.Baumgarten // *Clin Infect Dis.* — 2016. — Vol. 62(9). — P. 1059 – 1065.
17. Geographic Disparities in Access to Syringe Services Programs Among Young Persons With Hepatitis C Virus Infection in the United States / L. Canary, S. Hariri, C. Campbell, R. Young, J. Whitcomb, H. Kaufman, C. Vellozzi // *Clin Infect Dis.* — 2017. — Vol. 65(3). — P. 514 – 517.
18. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis C virus infection in United States children / C. W. Shepard, L. Finelli, A. E. Fiore, B. P. Bell // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — Vol. 24. — P. 755 – 760.
19. Increases in hepatitis C virus infection related to injection drug use among persons aged ≤ 30 years – Kentucky, Tennessee, Virginia, and West Virginia, 2006 – 2012 / J.E. Zibbell, K. Iqbal, R.C.Patel, A.Survaprasad, K.J.Sanders, L. Moore-Moravian, J. Serrecchia, S.Blankenship, J.W.Ward, D.Holtzman // *J. Adict Med.* – 2011. – Vol. 5(1). – P. 43 – 49.

20. Вивчення сучасної епідеміологічної і вірусологічної характеристики гепатиту С на території Північно-Західної частини України (за матеріалами Рівненської області) / І. С. Хоронжевська-Муляр, Г. А. Мартинюк, Г. М. Шевченко [та ін.] // Гепатологія. — 2010. — № 1 (7). — С. 35 — 41.
21. Prevalence of hepatitis B and C seropositivity in a Nigerian cohort of HIV-infected patients / J.A. Otegbayo, B.O.Taiwo, T.S.Akingbola, G.N.Odaibo, K.S.Adedapo, S.Penugonda, I.F.Adewole, D.O.Olaleve, R.Murphy, P.Kanki // *Clin Infect Dis.* — 2017. — Vol. 65(2). — P. 252 — 258.
22. Prevalence and behavioural risks for HIV and HCV infections in a population of drug users of Dakar, Senegal: the ANRS 12243 UDSEN study / A.Lepretre, K.Lacombe, M.Mavnart, A.Toufik, O.Ndiaye, C.T.Kane, J.Gozlan, J.Tine, I.Ndove, G.Raquin, P.M.Girard // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* — 2017. — Vol. 2(3). — P. 200 — 210.
23. Epidemiological patterns and risk factors associated with hepatitis B virus in Pakistani population / Y. Waheed, T.B. Rahat, S.Z. Safi, I. Qadri // *Asian Biomedicine.* — 2010. — Vol. 4(4). — P. 547 — 562.
24. Mortality Rates in Patients With Chronic Hepatitis C and Cirrhosis Compared With the General Population: A Danish Cohort Study / S. Hallager, P. Brehm Christensen, S.Ladelund, M.Rye Clausen, A. Lund Laursen, A.Møller, P.Schlichting, L.Galmstrup Madsen, J.Gerstoft, S.Lunding, K.Elmegaard Grønbaek, H.Bygum Krarup, N.Weis // *J Infect Dis.* — 2017. — Vol. 215(2). — P. 192 — 201.
25. Hepatitis B virus in Pakistan: a systematic review of prevalence, risk factors, awareness status and genotypes / M. Ali, M.Idrees, I.Ali, A.Hussain, I.Rehman, S.Saleem, S.Afzal, S.Butt // *Virology Journal.* — 2011. — Vol. 8. — P. 102.
26. Hepatitis C virus in Pakistan: a systematic review of prevalence, genotypes and risk factors / Y. Waheed, T. Shafi, S.Z.Safi, I.Qadri // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15 (45). — P. 5647 — 5653.
27. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence / K. M. Hanafiah, J. Groeger, A. D. Flaxman, S. T. Wiersma // *Hepatology.* — 2013. — Vol. 57 (4). — P. 1333 — 1342.
28. Incidence, risk factors, and prevention of hepatitis C reinfection: a population-based cohort study / N. Islam, M. Kraiden, J. Shoveller, P. Gustafson, M.Gilbert, J.A.Buxton, J.Wong, M.W.Tyndal, N.Z.Janjua // *Drug Alcohol Depend.* — 2015. — Vol. 153. — P. 286 — 292.
29. Сергеева Т. А. Характеристика епідемічного процесу гепатитів В і С в Україні в сучасних умовах і система епідеміологічного нагляду: дис. доктора мед. наук : 14.02.02 / Сергеева Тетяна Анастолівна. — К., 2008. — 331 с.
30. Шагінян В. Р. Роль перинатального шляху передачі у розповсюдженні гепатитів В і С в Україні та удосконалення системи епідеміологічного нагляду: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук / Шагінян В. Р. — К., 2007. — 34 с.
31. Edeh J. Screening for HIV, HBV and HCV markers among drug users in treatment in rural south-east England / J. Edeh, P. Spalding // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* — 2016. — Vol. 65(3). — P.47 — 50.
32. Marcellin P. Hepatitis B and Hepatitis C in 2009 / P. Marcellin // *Liver Int.* — 2009. — V. 29 (1). — P. 1–8.
33. European recommendations for the management of healthcare workers occupationally exposed to hepatitis B virus and hepatitis C virus / V. Puro, G. De Carli, S. Cicalini [et al.] // *Eurosurveillance.* — 2005. — Vol. 10 (10). — P. 260 — 264.
34. Королева Е. П. Риск возникновения профессиональных заболеваний у работников здравоохранения при контакте с инфицированными пациентами / Е. П. Королева, И. А. Храпунова // Материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, Москва, 29 – 31 марта 2010 г. — М., 2010. — С. 154.
35. Occupational exposure to blood and body fluids among health care workers in a general hospital, China / Zhang M., Wang H., Miao J. [et al.] // *Am. J. Ind. Med.* — 2009. — V. 52 (2). — P. 89–98.
36. Use of Gloves and Reduction of Risk of Injury Caused by Needles or Sharp Medical Devices in Healthcare Workers: Results from a Case-Crossover Study / Kinlin L. M., Mittleman M. A., Harris A. D. [et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* — 2010. — V. 31 (9). — P. 908–917.
37. Gailiene G. Professional biological risk factors of health care workers / G. Gailiene, R. Cenenkiene // *Medicina (Kaunas).* — 2009. — Vol. 45 (7). — P. 530 — 536.
38. Accidental exposures to blood and body fluid in the operation room and the issue of underreporting / M. Nagao, Y. Iinuma, J. Igawa [et al.] // *Am. J. Infect. Control.* — 2009. — V. 37 (7). — P. 541 — 544.
39. Педаченко Е. Г. Вирусный гепатит и ВИЧ-инфекция как возможные профессиональные заболевания в нейрохирургии: реалии и пути предотвращения / Е. Г. Педаченко, А. А. Дядечко, А. С. Болух // *Український нейрохірургічний журнал.* — 2010. — № 2. — С. 27 — 30.
40. Infected physicians and invasive procedures: safe practice management / Reitsma A. M., Closen M. L., Cunningham M. [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2010. — V. 40 (11). — P. 1665– 1672.
41. Carlson A. L. Health care workers as source of hepatitis B and C virus transmission / A. L. Carlson, T. M. Perl // *Clin. Liver Dis.* — 2010. — V. 14 (1). — P. 153 — 168.
42. An estimation of the occupational risk of HBV, HCV and HIV infection among Indonesian health-care workers / Dwi Agustian, Sri Yusnita, Herman Susanto [et al.] // *Acta medica Indonesiana.* — 2009. — V. 41 (Suppl. 1). — P. 33 — 37.
43. Shiferaw Y. Sharps injuries and exposure to blood and bloodstained body fluids involving medical waste handlers / Y. Shiferaw, T. Abebe, A. Mihret // *Waste Manag. Res.* — 2012. — V. 30 (12). — P. 1299–1305.
44. Марієвський В. Ф. Епідеміологічна характеристика внутрішньолікарняних гепатитів В і С та

стратегія їх профілактики в сучасних умовах: дис. доктора мед. наук : спец. 14.02.02. / Марієвський Віктор Федорович. – К., 2006. – 332 с.

45. Using hepatitis C prevalence to estimate HIV epidemic potential among people who inject drugs in the Middle East and North Africa / G.R.Mumtaz, H.A.Weiss, P.Vickerman, N.Larke, L.J.Abu-Raddad // PloS One. – 2014. – Vol. 9(12). – P. 113 – 126.

46. Сучасні особливості епідемічного процесу парентеральних вірусних гепатитів у Києві та основні напрямки профілактичних заходів / В. Ф. Марієвський, А. Л. Гураль, В. Р. Шагіян [та ін.] // Профілактична медицина. — 2009. — № 3. — С. 7 – 16.

47. Jagger J. Caring for healthcare workers: a global perspective / J. Jagger // Infect Control Hosp Epidemiol. – 2007. – V. 28 (1). – P. 1–4.

Goncharuk N.P.,
Candidate of Medical Sciences,
chief doctor Kyiv City Maternity Hospital №1
Gurzhenko E.Iu.
Candidate of Medical Sciences,
Assistant of the Department of Obstetrics,
Gynecology and Perinatology of NMAPE

Гончарук Наталия Петровна
Кандидат медицинских наук,
главный врач Киевский городской родильный дом №1
Гурженко Елена Юрьевна
Кандидат медицинских наук,
асистент кафедры акушерства,
гинекологии и перинатологии НМАПО

ABDOMINAL DELIVERY AT EXTRAGENITAL PATHOLOGY AS THE INDICATION FOR THE CAESAREAN SECTIONS FOR THE MOTHERS' REASONS АБДОМИНАЛЬНОЕ РОДОРАЗРЕШЕНИЕ ПРИ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ КАК ПОКАЗАНИЮ К КЕСАРЕВУ СЕЧЕНИЮ СО СТОРОНЫ МАТЕРИ.

Summary: In the work there were analysed data on Caesarean sections frequency, on the Caesarean sections structure in the interests of mother, dynamics of Caesarean sections frequency at extragenital pathology during the period 2001-2011 years at the Kyiv municipal maternity hospital №1.

The increase of Caesarean sections frequency is marked. Also the positive tendency of increase of nonurgenteroperative interventions frequency pays attention on itself. For the studied period it is noted the considerable reduction of Cesarean sections frequency at extragenital pathology in the presence of the expert conclusion.

Key words: caesarian section, extragenital pathology.

Аннотация: В работе проанализированы данные о частоте кесаревых сечений, структуре кесаревых сечений по показаниям со стороны матери, динамике частоты кесаревых сечений при экстрагенитальной патологии за период 2001-2011 годов в Киевском городском родильном доме №1.

Отмечено повышение частоты кесаревых сечений. Также обращает на себя внимание положительная тенденция увеличения частоты плановых оперативных вмешательств. За исследуемый период отмечается значительное уменьшение частоты кесаревых сечений при экстрагенитальной патологии при наличии соответствующего заключения специалиста.

Ключевые слова: кесарево сечение, экстрагенитальная патология.

Современное акушерство характеризуется повышенной оперативной активностью. В последнее время не считается зазорным ни среди врачей, ни среди пациенток заявить о том, что кесарево сечение – это идеальный способ родоразрешения. Во-первых, нет болезненных ощущений ни во время, ни после оперативного вмешательства при адекватном использовании мультимодальной анальгезии, во-вторых, точно можно выбрать дату и время рождения ребёнка. Да и с медицинской точки зрения выросло количество показаний к кесареву сечению, учитывая активное, хотя иногда и необоснованное использование репродуктивных технологий, нежелание женщин, имеющих рубец на матке, рожать через естественные родовые пути, наличие экстрагенитальной патологии, а также улучшение, а ино-

гда и гипердиагностика, в отношении сомнительного и угрожающего состояния плода. Все эти медико-социальные факты и приводят к тому, что за последние полвека частота кесаревых сечений значительно выросла. В данной ситуации присутствует также «порочный круг» - с увеличением частоты кесаревых сечений увеличивается количество женщин с оперированной маткой, которые совсем недавно обязательно оперировались повторно в плановом порядке. К сожалению, нельзя отрицать факт уменьшения профессионализма среди врачей акушер-гинекологов, считают кесарево сечение рутинной манипуляцией и панацеей от ошибок при родоразрешении, не учитывая при этом растущие риски как для матери, так и для плода. [1, 2, 5, 8]

Уровень в 5-15% кесаревых сечений – именно такой показатель установила Всемирная организация здравоохранения. И этот показатель часто зависит от социальных аспектов, на которые медицина имеет опосредованное влияние. Уровень развития страны, социальная защита, материально-техническая база, финансовая стабильность медицинской отрасли - все эти факты прямо и косвенно влияют на уровень рождаемости, а, значит, и кесарева сечения. [1, 2, 5, 9]

В мире данный показатель составляет 12-27%. В Украине же уровень кесаревых сечений колеблется в пределах 16-22%, причем наибольший процент, как правило, в более развитых регионах государства, и в перинатальных центрах, где данный уровень может достигать до 40% [1, 5, 9]

Как для мира в целом, так и для Украины в частности, актуальна проблема повышения частоты кесаревых сечений. Потому действительно необходимым является разработка программ по стабилизации и снижению частоты оперативного родоразрешения. [5,8]

Характер изменений показаний к кесареву сечению волнообразный. Если раньше постепенно расширялись показания к кесареву сечению, то в последнее время данные показания неуклонно ограничиваются и конкретизируются. Показания со стороны матери занимают львиную долю всех показаний к кесареву сечению. [3, 4, 6, 7, 8]

Учитывая многие медико-социальные проблемы такие, как изменение экологии, ухудшение качества употребляемых продуктов и воды, вредные привычки, повышение уровня стресса, медикаментализация жизни, пассивный способ жизни, выживание глубоко недоношенных детей, вошедших в фертильный период, за несколько прошедших десятилетий увеличился рост числа беременных, страдающих экстрагенитальной патологией. Ведение беременности и родов является объектом многих исследований. Как спрогнозировать течение беременности? Как предсказать осложнения? Как определить риски? Какой способ родоразрешения выбрать? Эти и другие вопросы являются предметом многочисленных дискуссий, конференций,

симпозиумов на территории Украины и среди мировых ученых. [3, 4, 6, 7]

Цель.

Целью нашей работы было изучение динамики частоты кесаревых сечений, структуры кесаревых сечений по показаниям со стороны матери, а также динамики частоты кесаревых сечений при экстрагенитальной патологии как показании к оперативному родоразрешению на базе городского роддома за период с 2001 по 2011 год.

Материалы и методы.

Были изучена и проанализирована динамика частоты кесаревых сечений, исследована частота плановых кесаревых сечений, изучена структура кесаревых сечений по показаниям со стороны матери, установлена частота кесаревых сечений при экстрагенитальной патологии, а также изучена динамика частоты кесаревых сечений при экстрагенитальной патологии как одному из основных показаний со стороны матери к оперативному родоразрешению. В работе использовались истории родов рожениц, роды которых закончились оперативным путем, произошедшие в Киевском городском роддоме №1 за 10 лет (2001-2011 годы).

Результаты исследования и их обсуждение.

Средний показатель частоты кесаревых сечений составил 18,8% (Рисунок №1). Исследовав указанный период, не удалось установить четкой тенденции снижения или повышения частоты кесаревых сечений. Показатель варьировал в пределах 3,3%. Низкой частота оперативных родоразрешений была в 2001, 2003 годах, а самой высокой - в 2008 году. Начиная с 2008 года, в течение 3 лет отмечается постепенное снижение процента кесаревых сечений всех родов, однако 3 года не является показательным периодом для установления динамики частоты показателя, изучался. Хотя, учитывая протоколы по оказанию акушерской помощи, утвержденные Министерством здравоохранения, и локальные протоколы, утвержденные в Киевском городском роддоме №1, есть надежда, что и в дальнейшем сохранится положительная динамика уменьшения частоты кесаревых сечений.

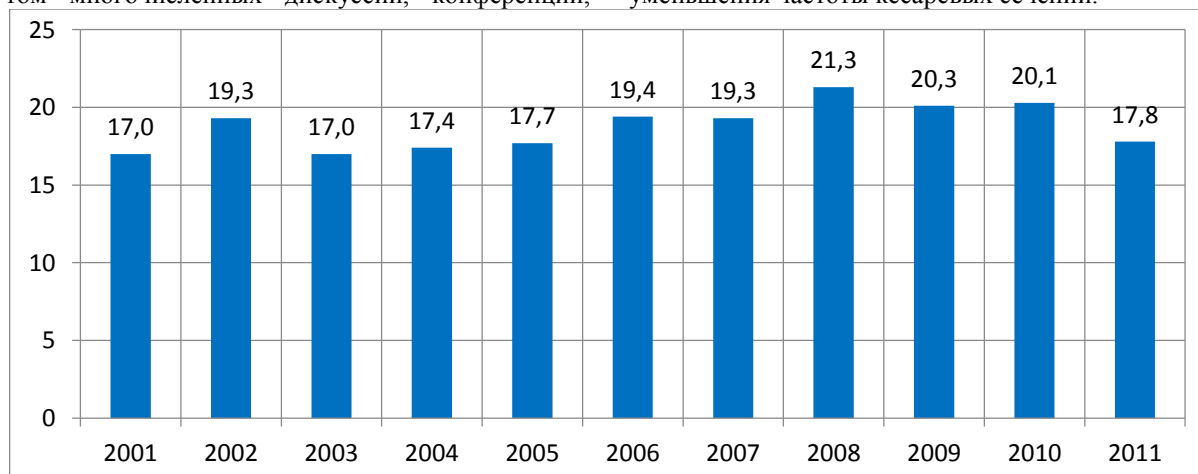


Рисунок №1.

Частота кесаревых сечений за период 2001-2011 годы (в процентах).

Проведён анализ частоты плановых кесаревых сечений по 2001-2011 годы (Рисунок №2). Средний показатель плановых оперативных родоразрешений составил 46,6%. В первой половине исследуемого периода плановые оперативные вмешательства составляли лишь треть всех проведенных. Однако за последние 5 лет отмечается стабильная положительная динамика увеличения количества

плановых операций, а в 2010 году процент плановых превысил ургентных на 1,5%. По нашему мнению, результаты исследования подтверждают общемировую тенденцию менее агрессивной и более выжидательного ведения родов, предпочитая проведение родов через естественные родовые пути с уменьшением использования фармакологических средств.

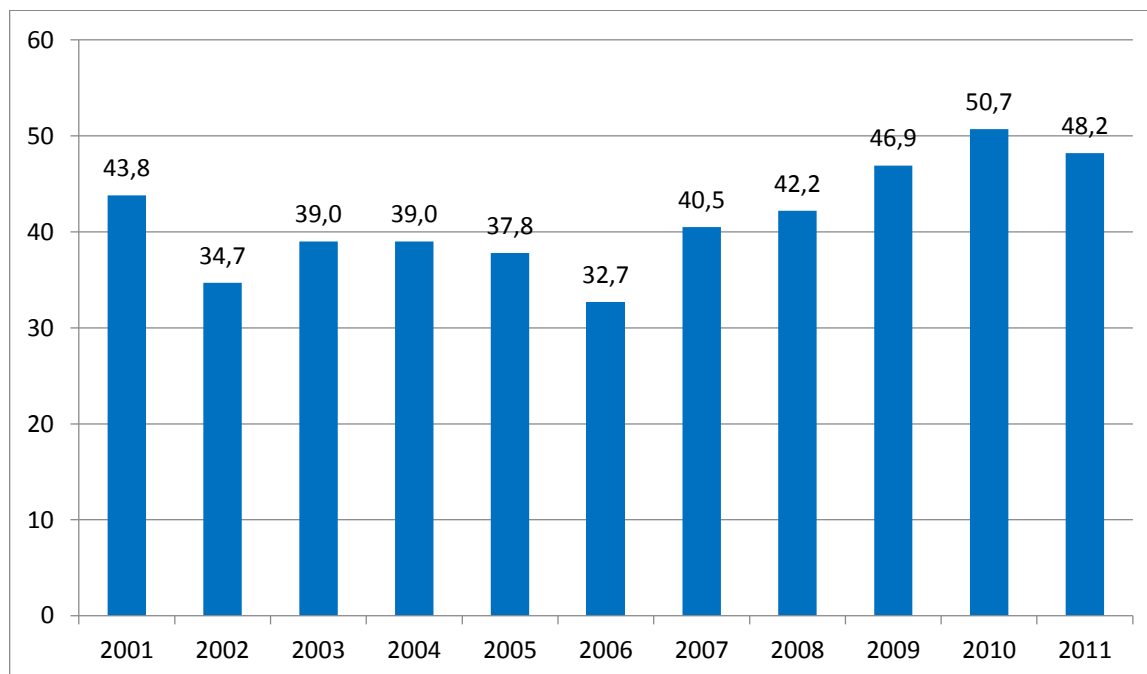


Рисунок №2.

Частота плановых кесаревых сечений по 2001-2011 годы (в %).

Также проведён анализ частоты кесаревых сечений по показаниям со стороны матери (Рисунок №3). В течение второй половины десятилетия отме-

чено постепенное увеличение процента оперативных родоразрешений почти на 20% (от 41,9% в 2005 году до 61,1% в 2011).

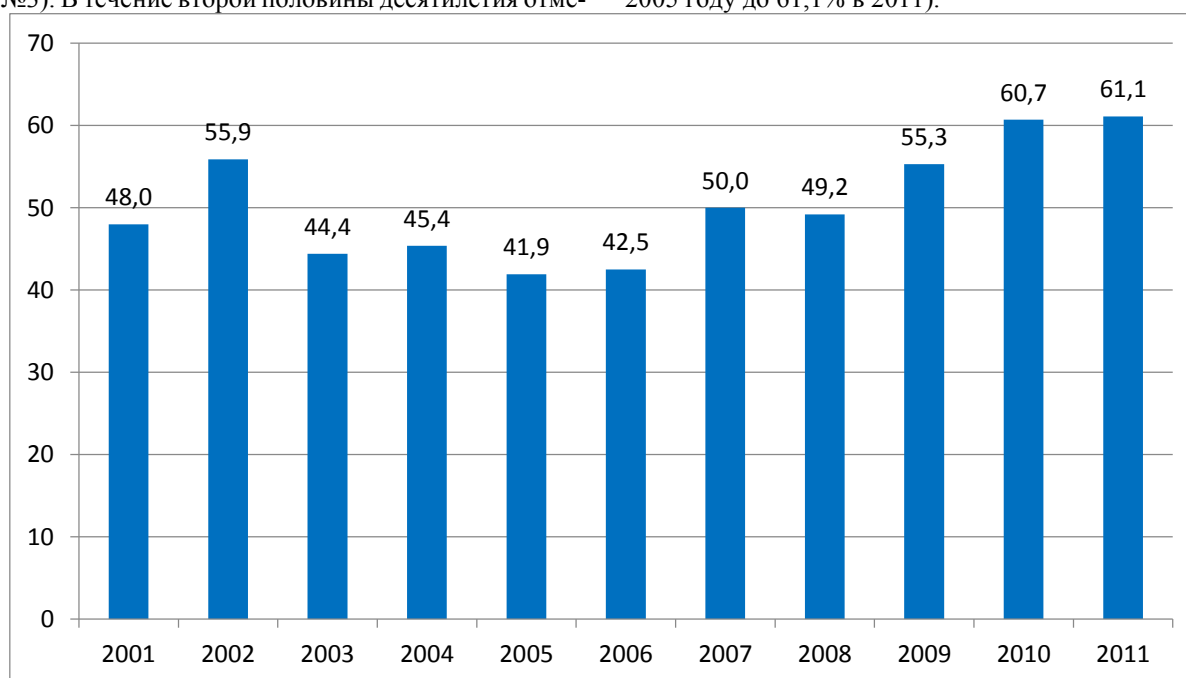


Рисунок №3.

Частота кесаревых сечений по показаниям со стороны матери (в %).

Был проведён анализ структуры кесаревых сечений по показаниям со стороны матери. Зафиксированы следующие основные показания со стороны матери для родоразрешения абдоминальным путем:

1. Клинически узкий таз.
2. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
3. Аномалии родовой деятельности, не поддающиеся медикаментозной коррекции.
4. Несостоятельность рубца на матке.
5. Экстрагенитальная патология при наличии записи соответствующего специалиста.

В настоящее время наблюдается тенденция увеличения возраста беременных женщин. Если учесть отмеченные выше медико-социальные аспекты, которые влияют на здоровье женщин, то странным не будет тот факт, что беременные имеют отягощенный соматический анамнез. Часто вывод смежного специалиста является показанием к кесареву сечению. Поэтому в данной работе особое внимание уделялось экстрагенитальной патологии и показателям кесарева сечения по данным показаниям.

Было изучено частоту кесаревых сечений при данной акушерской патологии (Рисунок №4).

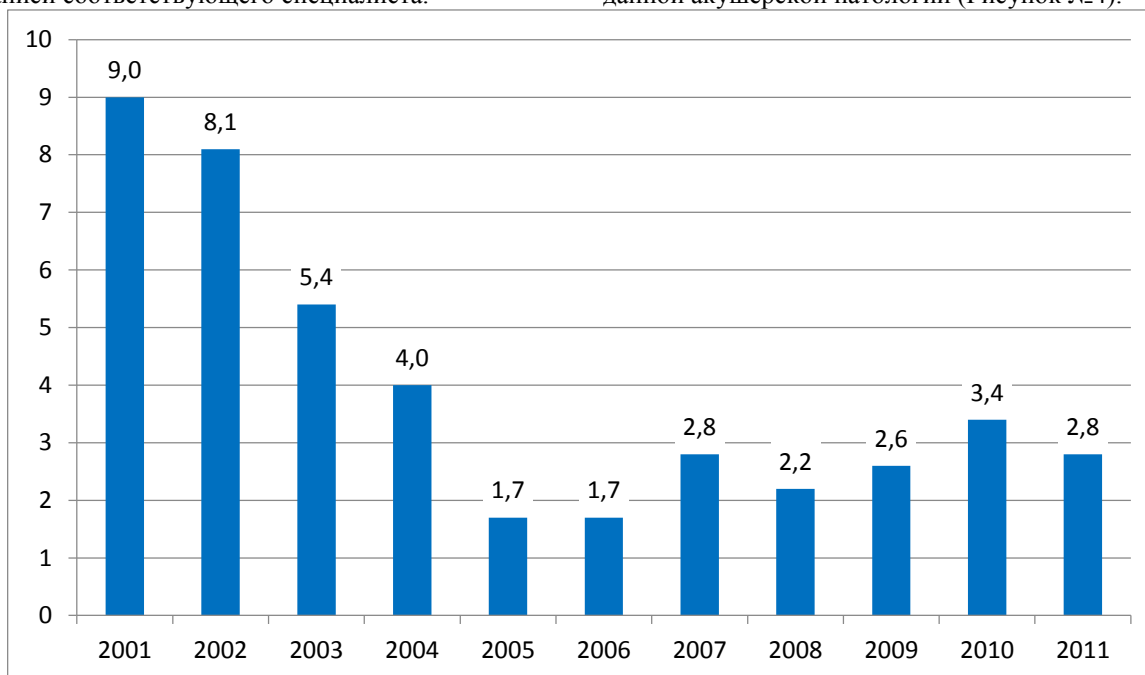


Рисунок №4.

Частота кесаревых сечений при экстрагенитальной патологии при наличии записи соответствующего специалиста (в %).

Показатель кесаревых сечений по поводу экстрагенитальной патологии наибольшим был в начале исследуемого периода и составил около 9%. Далее наблюдается резкое снижение (в 5 раз) процента абдоминальных родоразрешений - от 9% в 2001 году до 1,7% в 2005. Далее на диаграмме наблюдается процентное плато - незначительные колебания частоты оперативных вмешательств в несколько десятых процента.

Мы считаем, что существует несколько причин, объясняющих снижение и стабилизацию показателя кесаревых сечений по причине экстрагенитальной патологии заключению специалиста на базе Киевского городского роддома №1.

В последние годы почти все женщины, имеющие заключение специалиста об экстрагенитальной патологии как показанию к кесареву сечению, направляются на плановое абдоминальное родоразрешение в специализированные учреждения, которыми в Киеве является Киевский городской роддом №5 и ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии».

Также ранее смежные специалисты с опаской относились к беременным женщинам, считая, что

даже при наличии клинически незначимой патологии, лучше дать заключение о рекомендации кесарева сечения как окончательного метода родоразрешения, чтобы снять с себя ответственность. Потому необходимо объективно и адекватно оценить соматическое статус беременной, чтобы дать ей возможность родить ребенка через естественные родовые пути. В современной медицине существует большое количество дополнительных методов обследования благодаря новейшим мировым технологиям. Поэтому в последнее время отмечается более тщательное, полное и адекватное обследование беременных женщин смежными специалистами для установления наиболее точного диагноза, определения рисков ведения беременности и выбора метода родоразрешения. К тому же специалисты в последнее время устанавливают диагноз и избегают решения вопроса о необходимом кесаревом сечении, давая возможность решить этот вопрос акушер-гинекологам.

Если принято решение в пользу рождения ребенка через естественные родовые пути, такие роды у женщин, имеющих экстрагенитальную пато-

логию, за рубежом и в специализированных учреждениях нашей страны роды ведутся под наблюдением специалиста. При возникновении необходимости план ведения родов корректируется.

Выводы.

1. Последние полученные данные свидетельствуют о положительной динамике уменьшения процента кесаревых сечений. Частота кесаревых сечений в 2011 году уменьшилась на 2,5% (составляет 17,8%) по сравнению с 2008 годом, когда процент операций составил 21,3%. Именно поэтому необходимо разработать оптимальные пути снижения частоты абдоминального родоразрешения.

2. В последнее время плановых кесаревых сечений становится больше, чем ургентных. Показатель плановых кесаревых сечений в 2011 году составил 48,2% по сравнению с минимальным показателем за исследуемые 10 лет в 2006 году (32,7%). Результаты исследования подтверждают, что пересмотрены общемировые и, в частности европейские, постулаты в ведении родов с акцентом на роды *per vias naturales*.

3. Экстрагенитальная патология при наличии записи соответствующего специалиста является одним из пяти основных показаний к кесареву сечению со стороны матери. За последнее время отмечается снижение частоты оперативного родоразрешения по данным показаниям с 9% в 2001 году до 2,8% в 2011. Данный факт объясняется следующими причинами. В городе Киеве организованы специализированные центры оказания акушерско-гинекологической помощи беременным с экстрагенитальной патологией, куда, в основном, женщины и направляются для решения вопроса о возможности родов через естественные родовые пути. А также в последнее время узкие специалисты внимательно и более адекватно обследуют беременных до того, как сделать вывод на предмет вида родоразрешения. К тому же специалисты в последнее время устанавливают диагноз и избегают решения вопроса о необходимом кесаревом сечении, давая

возможность решить этот вопрос акушер-гинекологами.

4. Необходимо внедрять новейшие технологии и использование в практике наиболее современных методов исследования для более точного определения соматического статуса беременной женщины. Необходимым также является привлечение наиболее квалифицированных специалистов к сотрудничеству с акушерами-гинекологами для основной цели - рождение здорового ребенка и сохранение здоровья матери.

Література.

1. Кир Р.М. Миф об идеальной частоте кесарева сечения: комментарий и историческая перспектива// Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2006.-№3(3).

2. Кулаков В. И., Чернуха Е. А., Комиссарова Л. М. Кесарево сечение. - М., 1998.- 320с.

3. Лепихов С.В. Критерии родоразрешения кесаревым сечением: показания и последствия // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2010.- Том 9.- №4. – С. 53-55.

4. Медведь В.И. Основные вопросы экстрагенитальной патологии. Часть III Тактика ведения беременности при экстрагенитальной патологии// Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. - №8. – с.13-20.

5. Пирогова В.И. Оперативное родоразрешение// Здоров'я України. – 2011.- №1. – с. 18-20.

6. Соколова М. Ю. Экстрагенитальная патология у беременных// Медицинское информационное агентство. – 2011.-336с.

7. Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология и беременность//Л.- Мед.-1987.-296с.

8. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L. et al. Williams Obstetrics.-25 edition. - 2018.- p.567-606

9. Zizza A, Tinelli A, Malvasi A, Barbone E, Stark M, De Donno A, Guido M Caesarean section in the world: a new ecological approach. http://www.unboundmedicine.com/medline/ebm/record/22442920/full_citation/Caesarean_section_in_the_world:_a_new_ecological_approach

Goncharuk N.P.,

*Candidate of Medical Sciences,
chief doctor Kyiv City Maternity Hospital №1*

Kovyda N.R

doctor Kyiv City Maternity Hospital №1

Гончарук Наталія Петрівна

*Кандидат медичних наук,
головний лікар Київського міського пологового будинку №1*

Ковида Наталія Романівна

*Лікар акушер-гінеколог
Київського міського пологового будинку №1*

VAGINAL BIRTH AFTER CESAREAN DELIVERY.

ВАГІНАЛЬНІ ПОЛОГИ ПІСЛЯ ПОПЕРЕДНЬОГО КЕСАРЕВОГО РОЗТИНУ.

In work by increasing the number of vaginal birth after previous cesarean section at the Kiev municipal maternity hospital № 1. It is established that an adequate psychological preparation by the doctor of the women clinic with uterine scar will increase the number of vaginal birth after previous cesarean section.

Keywords: cesarean section, vaginal birth after previous cesarean delivery

У роботі вивчено шляхи збільшення кількості вагінальних пологів після попереднього кесаревого розтину на базі Київського міського пологового будинку №1. Встановлено, що адекватна прегравідарна та психологічна підготовка лікарем жіночої консультації жінок з рубцем на матці сприятиме збільшенню кількості вагінальних пологів після попереднього кесаревого розтину.

Ключові слова: кесарів розтин, вагінальні пологи після попереднього кесаревого розтину

На сьогоднішній день проблема зростання частоти операції кесарського розтину (КР) викликає серйозне занепокоєння як у професійних колах, так і в суспільстві в цілому. Статистичні дані різних країн демонструють переважно односпрямовану тенденцію. Так у США з 1970 по 1988 роки показник частоти КР виріс із 5% до 25%, а за даними на 2006 рік становить вже більше 31,1%. У Канаді в 2000 році даний показник був у середньому близько 23% [1]. В Україні частота КР постійно зростає з 9,58% у 1999 році до 16,10% у 2009 році [2].

Однак в останні роки у світі відзначається зростання частоти планового КР. Однією з причин росту частоти планового КР є збільшення кількості жінок з рубцем на матці після попереднього КР. Але при цьому материнська і перинатальна смертність не тільки не знижується, а й, навпаки, зростає [3-5]. Материнська смертність (МС), асоційована з КР (40 на 100000 живонароджених), в 4 рази вище, ніж для всіх типів вагінальних пологів (10 на 100000), та у 8 разів вище, ніж для нормальних вагінальних пологів (5 на 100000) [5].

Дослідження свідчать – кожна друга жінка з рубцем на матці планує повторні пологи, а кожна третя з них ці плани реалізує. Зі збільшенням оперативної активності в акушерстві, частка жінок, що йдуть на повторний кесарів розтин, буде неминуче зростати.

Однак, у міру зростання кількості жінок з рубцем на матці, вагінальні пологи після попереднього КР (ВПКР) привертають усе більше уваги медичної громадськості як один з можливих шляхів зниження: загального рівня КР, частоти повторного КР, ризику ускладнень, пов'язаних із плановим КР [6]. Успішні ВПКР дозволять у наступних вагітностях запобігти ускладнень, що пов'язані з повторним КР.

За даними різних авторів частота успішних ВПКР коливається в межах від 50% до 85%. За даними Британської Королівської колегії акушерів-гінекологів середній показник частоти успішних ВПКР становить 72-76% від кількості спроб ВПКР (не від загальної кількості жінок з рубцем на матці).

Сучасні докази свідчать, що вагінальні пологи у жінок з КР в анамнезі мають певні ризики, однак, більшість жінок, яким було зроблено КР у нижньому сегменті матки, є кандидатами для спроби ВПКР. Ретельний відбір вагітних з рубцем на матці, яким може бути запропонована спроба ВПКР, а також тактика ведення вагінальних пологів є дуже актуальною.

Резерв зниження частоти КР полягає у правильному веденні вагітності і пологів при та виборі методу розродження у вагітних з рубцем на матці.

Мета роботи: вивчення особливостей ведення вагінальних пологів після попереднього КР на базі типового міського пологового будинку.

Матеріали та методи. У процесі виконання роботи було вивчено та проаналізовано диференційований підхід до вибору способу пологорозрішення у жінок із рубцем на матці.

У роботі використовувались історії пологів роділець із рубцем на матці у Київському пологовому будинку № 1 за період 2011-2013 р. Для вирішення поставлених завдань на I етапі дослідження жінок було розділено на:

підгрупа 1.1 (n = 150) – жінки з рубцем на матці після кесарева розтину, проведених за загальноприйнятим алгоритмом

підгрупа 1.2 (n = 150) – жінки з рубцем на матці після кесарева розтину, проведених за розробленим нами алгоритмом.

Результати дослідження та їх обговорення.

Протягом останніх років нами напрацьовано достовірні дані щодо диференційованого підходу до методу пологорозрішення жінок із рубцем на матці.

Диференційований підхід базувався на врахуванні положень Наказу МОЗ України № 976 від 27.12.2011 “Вагінальні пологи після кесаревого розтину”: відсутність протипоказань для ВПКР, головне передлежання плода, інформованої згоди на ведення пологів через природні пологові шляхи.

Вагінальні пологи у жінок з рубцем на матці відбулися в підгрупі 1.1 в 9 випадків, що склало 6%, а в підгрупі 1.2. – 32, що склало 21%. Консервативне розродження здійснювалося при розгорнутій операційній, ретельним спостереженням за розвитком пологової діяльності та внутрішньоутробним станом плоду.

Велику у роль у відборі жінок до ВПКР був ретельний збір анамнестичних даних. У підгрупі 1.1 - рубець на матці був з приводу попереднього кесаревого розтину у 100 %, в підгрупі 1.2 в 30 жінок (94,9±2,5%), рубець на матці внаслідок попередньої консервативної міомектомії у 2 (5,1±2,5%)

Показами до попереднього КР в обох підгрупах в середньому були: тазове передлежання - 34 %, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти-23%, дистрес плода- 23% , багатоплідна вагітність-12%, випадіння петель пуповини-5%, лобне передлежання-4%.

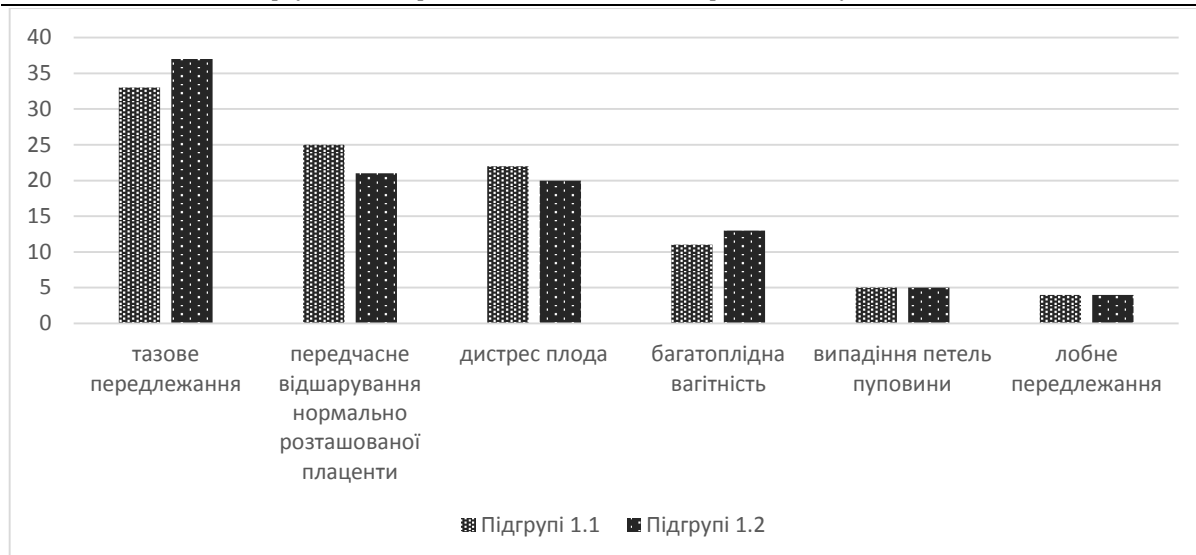


Рис. 1 Покази до попереднього КР підгруп

Проміжок часу між попереднім КР та даною вагітністю від 6-8 років у всіх жінок. Перебіг післяопераційного періоду у даних жінок був без особливостей та відсутності гнійно-септичних ускладнень. Однією з обов'язкових умов було наявність бажання жінки на здійснення спроби ВПКР. Всі ці анамnestичні дані входять до факторів, які підвищують імовірність успішності ВПКР за літературними джерелами.

Перебіг даної вагітності супроводжувалася у двох підгрупах анемією у 57,1±5,9%, безсимптомна бактеріурія- 20,0±4,8%, загрозою передчасних пологів – 12,9±4,0%, кольпіт - 7,1±3,1%. Усі пологи

відбулися при доношеній вагітності.

При УЗД у жінок даних підгруп ми відмічали такі варіанти локалізації плаценти: задня стінка (30,0±5,5%); передня стінка поза рубцем (35,7±5,7%); дно матки (34,3±5,7%). Аналізуючи динаміку товщини рубця (таб. 4.12.), слід відзначити її зменшення ($p=0,02$), починаючи з 23 тижня. Подальшого зменшення товщини рубця в динаміці вагітності не виявлено ($p > 0,05$). Товщина міометрія ділянки нижнього сегмента матки протягом гестаційного періоду істотно не змінювалася ($p > 0,05$) і була більшою, ніж для ділянки рубця на матці ($p < 0,001$). (Таб.1)

Таблиця 1

Динаміка товщини рубця і міометрія в ділянці нижнього сегмента матки

Показники	Термін гестації			
	16-22 тиж	22-28 тиж	28-34 тиж	34-40 тиж
1) товщина рубця на матці, мм	6,0±0,28	5,2±0,22	4,8±0,22	4,5±0,18
2) товщина міометрію в ділянці нижнього сегменту матки, мм	7,4±0,17	7,2±0,21	6,7±0,27	6,9±0,33
$p_{1-2)}$	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

У першому періоді пологів важливе значення надавалося оцінці стану рубця на матці. При цьому особливу увагу звертали на наявність больових відчуттів у ділянці рубця на матці. У даній групі жінок вони були відсутні. В активній фазі першого періоду пологів здійснювали ультразвукову оцінку післяопераційного рубця. У всіх обстежених жінок під час перейми спостерігалася збільшення товщини міометрія в області зони попереднього розрізу на 1-2 мм та відсутність дефектів тканини. Перший період в середньому становив 6-7 годин.

Після самостійного відділення і виділення посліду при наявності показів, а саме дефекту плацентарної тканини, проводили ручне обстеження порожниці матки під внутрішньовенним наркозом.

Пологи у 4,0±1,6% в підгрупі 1.2 закінчилися вакуум екстракцією плода внаслідок дистресу плода, у 8,0±2,2% ручним відділенням та виділен-

ням посліду з причин щільного прикріплення плаценти. В підгрупі 1.1. пологи закінчилися без ускладнень в післяпологовому періоді.

З метою активного ведення III го періоду пологів в підгрупі 1.2 вводилось 10 ОД окситоцина у 100%, в підгрупі 1.2 окситоцин 10 ОД вводився - 91 % та 1,0 карбетоцин в 9 %. Загальна крововтрата в середньому в двох підгрупах становить 300±50 мл.

У післяпологовому періоді всім жінкам проводилося УЗД матки, при цьому рубець на матці був спроможним, без патологічних включень.

З метою профілактики висхідної інфекції в післяпологовому періоді було проведено однократно антибіотикопрофілактика. За нашими даними середня маса тіла малюків у жінок в двох підгрупах становила 3380±720 г.

Всі вагінальні пологи у жінок з рубцем на матці закінчилися народженням здорових дітей з оці-

нкою 8\8 та 7\8 по Аппар. Протягом післяпологового періоду породіллі знаходились на сумісному перебуванні з новонародженими. Малюки були на грудному вигодовуванні. У ранньому неонатальному періоді адаптаційні процеси у новонароджених протікали фізіологічно. Післяпологовий період у всіх породіль і новонароджених перебігав без ускладнень, вони виписані із стаціонару додому. Середня тривалість перебування у пологовому закладі – 99,4±11,3 год. (3-4 доби).

Провівши детальний аналіз ведення пологів у жінок з рубцем на матці можна зробити висновок, що розродження жінок з рубцем на матці через природні пологові шляхи можливо, але не є суттєвим резервом зниження відсотка кесарева розтину.

ВИСНОВКИ:

Розродження жінок з рубцем на матці вагінальним шляхом є суттєвим резервом зниження відсотка кесаревого розтину, зменшення крововтрати, більш фізіологічним перебігом пологів, швидкої післяпологової адаптації новонароджених та відновлення породіллі в післяпологовому періоді. Також, спостерігається більш швидка інволюція матки в післяпологовому періоді та зменшення ризику післяпологових ускладнень. Більш швидка активація лактації та зменшення вірогідності гіпогалакції в перші 3-5 дб після пологів. Все вище перелічене дасть змогу збільшити кількість вагінальні пологів після попереднього КР, тим самим зменшивши % КР в цілому.

Список літератури.

1. Vaginal birth after previous cesarean delivery. ACOG Practice Bulletin. #54. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet. Gynecol.* 2004;104, 303-12
2. Вагітність та пологи у жінок з рубцем на матці після кесарського розтину / Ю.П. Вдовиченко, Н. Г. Гойда, О. М. Юзько [та ін.] – Київ, 2011. – 328 с.
3. Birth after previous Caesarean birth [Електронний ресурс] // Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. – 2007, February. – Green-top Guideline №45. – 17 p. – Режим доступу: <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/birth-after-previous-caesarean-birth-green-top-45>.
4. Gary Cunningham, MD. Vaginal birth after previous cesarean delivery / F. Gary Cunningham, MD, C. Edward Wells, MD // American College of Obstetricians and Gynaecologists // *Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 104. – P. 303–312.
5. Mozurkevich E. L. Elective repeat cesarean delivery versus trial of labour: a meta-analysis of the literature from 1989 to 1999 / E. L. Mozurkevich, E. K. Hutton // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 183.
6. Vaginal birth after previous cesarean delivery. ACOG Practice Bulletin. #54. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet. Gynecol.* 2004;104, 303-12
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Green-top Guideline No. 45 BIRTH AFTER PREVIOUS CAESAREAN BIRTH. February 2007.

Markovskiy V.D.

*Doctor of medicine, professor the department of pathological anatomy
Kharkiv National Medical University.*

Zvereva I.S.

PhD student in Kharkiv National Medical University

Марковский Владимир Дмитриевич

*доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии
Харьковского национального медицинского университета*

Зверева Ирина Сергеевна

*заочный аспирант кафедры патологической анатомии
Харьковского национального медицинского университета*

PECULIARITIES OF INFLUENCE OF MOTHER'S INFECTION CAUSED BY *Escherichia coli* ON FETUSES AND NEWBORNS PULMONARY ARTERY PATHOMORPHOLOGICAL STATE IN EXPERIMENTAL RESEARCH

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ МАТЕРИНСКОЙ ИНФЕКЦИИ ВЫЗВАННОЙ *Escherichia coli* НА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИССЛЕДОВАНИИ.

Summary: Intrauterine infections occupy a leading place in the structure of morbidity, mortality and disability of children. The aim of the work was to reveal pathomorphological features of the pulmonary artery in posterity born from mothers with a subacute prolonged infectious-inflammatory process caused by *Escherichia coli*. The morphological signs of endothelial dysfunction were observed in the pulmonary artery under this pathological factor influence. This category of children is subjected to cardio-vascular pathology in older age groups.

Key words: mother's infection, acute hypoxia, pulmonary artery, posterity, endothelial dysfunction.

Аннотация: Внутриутробные инфекции занимают лидирующее место в структуре заболеваемости, смертности и инвалидизации детей. Целью работы явилось выявление патоморфологических особенностей легочной артерии у потомства, рожденного от матерей с подострым пролонгированным инфекционно-воспалительным процессом вызванным

Escherichia coli. Под действием указанного патологического фактора в легочной артерии наблюдались морфологические признаки эндотелиальной дисфункции. В старших возрастных группах данная категория детей подвержена кардио-васкулярной патологии.

Ключевые слова: материнская инфекция, острая гипоксия, легочная артерия, потомство, эндотелиальная дисфункция.

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры патологической анатомии Харьковского национального медицинского университета «Влияние материнско-плодовой инфекции на эмбриогенез и фетогенез потомков (клинико-морфологическое исследование)» (номер государственной регистрации 0115U000987, 2015- 2019 гг.).

Вступление. Важнейшей проблемой современной медицины является увеличение количества больных с гинекологической патологией. Заболевание женской половой системы, особенно инфекционного характера, негативно сказываются как на здоровье самих женщин, так и способствуют увеличению числа больных педиатрического профиля.

Согласно литературным источникам, заболеваемость новорожденных детей за последние годы выросла почти на 30%. Внутриутробные инфекции (ВУИ) обуславливают 11 - 45 % перинатальных потерь, при этом на долю бактериальной инфекции приходится 17,5%, на смешанную - 26,3% и 27,2% на вирусную [1, 2].

Основным возбудителем инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы является условно-патогенная микрофлора. В 75–90% случаев при бактериологическом исследовании беременных, с инфекциями мочевыводящих путей, высевается *Escherichia coli* [3]. Условно-патогенные микроорганизмы, являясь нормальными обитателями человеческого организма, в то же время, при определенных условиях могут стать причиной развития бактериальной инфекции, представляющей серьезную угрозу, как для матери, так и для ребенка.

Escherichia coli (кишечная палочка) – вид грамотрицательных палочковидных бактерий [4], при превышении концентрации, обладающих способностью мигрировать в кровь и мезентериальные лимфоузлы, что сопровождается инфицированием паренхиматозных органов с возможным развитием таких опаснейших состояний как менингит, сепсис, перитонит и пр. [5].

Наличие материнской инфекционной патологии во время беременности может приводить к серьезным последствиям: самопроизвольным абортam, антенатальной гибели плода, формированию аномалий развития, внутриутробному инфицированию плода, преждевременной отслойке плаценты, преждевременным родам [6,7,8]. В 50-60% случаев развивается фетоплацентарная дисфункция [9,10], приводящая к рождению детей с синдромом задержки внутриутробного развития, в состоянии хронической гипоксии, которая, нередко, переходит в постнатальную асфиксию. Острая гипоксия

является стрессовым фактором для организма, вызывает нарушение его функционирования. Сердечно-сосудистая система при данном патологическом состоянии страдает в 40-70% случаев [11].

В литературных источниках имеются данные о морфологических особенностях легочной артерии потомства, рожденного матерями, чья беременность протекала с различными осложнениями [12,13,14,15,16]. Вместе с тем, проблема касаемая влияния материнской инфекции на морфофункциональные особенности легочной артерии (ЛА) изучена недостаточно.

Цель данного исследования: изучить влияние материнской инфекции вызванной *Escherichia coli* на морфологические особенности легочной артерии потомства.

Материалы и методы исследования. На лабораторных крысах линии WAG провели два эксперимента. В ходе работы были сформированы следующие группы. Группу сравнения составили новорожденные крысята подвергавшиеся действию острой постнатальной гипоксии (ОПГ). В основную группу вошли плоды и новорожденные, рожденные от инфицированных матерей.

Для моделирования ОПГ новорожденные крысята однократно в первые сутки жизни подвергались воздействию высокогорной гипоксии, для чего использовали герметичную барокамеру (создавали условия соответствующие подъему на высоту 7500 метров), в течении 20 минут, и затем выводились из эксперимента.

Задачей второго исследования, было изучение влияния материнской инфекционной патологии на состояние органов и систем потомства. В группу вошло 10 плодов и 13 новорожденных (всего 23 случая). Данную работу проводили в два этапа. На начальном этапе, экспериментальным путем подбирали инфицирующую дозу, для развития подострого пролонгированного инфекционно-воспалительного процесса. Затем смоделировали инфекционно-воспалительный процесс в брюшной полости крыс, и после наступления у них беременности, полученное потомство (плодов и новорожденных) выводили из экспериментального исследования для дальнейшего изучения. Референс-штаммы *Escherichia coli* (ATCC 25922 (F50)) использовали в качестве инфекционного агента.

Лабораторных крыс выводили из эксперимента с соблюдением всех требований Европейской конвенции о защите позвоночных животных, путем передозировки тиопентала натрия с дальнейшей декапитацией (Страсбург, 1986).

Во время аутопсии, после извлечения легочной артерии провели ее осмотр, и

затем набрали кусочки для морфологического исследования. Для изготовления препаратов фрагменты сосуда фиксировали в 10 % растворе формалина, заливали парафином, срезы окрашивали пикрофуксином по ван Гизону, по Маллори, гематоксилином и эозином. Полученные микропрепараты изучали на микроскопе "Olympus BX-41" с обработкой программой "Olympus DP-soft version 3.1", цифровой материал обрабатывали методами математической статистики с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 22. Для оценки различий между двумя выборками использовали U-критерий Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение.

С помощью лупы ($\times 3$, 8 диоптрий) проведен осмотр легочной артерии. В двух исследуемых группах стенка сосуда была эластичной, с гладкой внутренней оболочкой беловато-сероватого цвета. При микроскопическом исследовании ЛА выявлены различия между указанными группами. В группе сравнения, стенка артерии состояла из трех оболочек: tunica adventitia, tunica media, tunica intima. Tunica adventitia (наружная оболочка) тонкая, сформирована рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью, большим количеством эластических и коллагеновых волокон, а также умеренно полнокровными vasa vasorum, лимфатическими сосудами, и нервными волокнами без признаков дистрофии. В адвентиции обнаружены умеренно выраженные склеротические изменения, на что указывало усиление фуксинофилии при окраске легочной артерии пикрофуксином по ван Гизону.

Tunica media (средняя оболочка) образована эластическими и коллагеновыми волокнами. Для определения относительных объемов эластических и коллагеновых волокон, сосуд окрашивали по методу Маллори. Согласно данным литературы, гипоксия является стимулом для синтеза коллагенов, однако, в нашем эксперименте, эластические волокна ($63,41 \pm 10,26\%$) преобладали над коллагеновыми ($36,73 \pm 10,26\%$) ($p < 0,05$), что, вероятно, можно объяснить активацией белков фибулинов, фибрилинов и эмилинов, отвечающих за формирование эластических волокон. Полученные результаты нашли подтверждение в литературных источниках [17, 18]. Медиальная оболочка переходила в интиму без четких границ. Tunica intima (внутренняя оболочка) легочной артерии образована тремя слоями - эндотелиальным, подэндотелиальным и сплетением эластических волокон. Относительные объемы tunica adventitia составили $45,4 \pm 14,36\%$, tunica intima и tunica media - $54,74 \pm 14,36\%$. Эндотелиальный слой представлен пластом одноядерных клеток, средней площадью $14,76 \pm 0,57 \times 10^{-11} \text{ м}^2$, находящихся на базальной мембране. Высота эндотелиоцитов в среднем составила $2,81 \pm 0,05 \times 10^{-6} \text{ м}$, ширина $5,95 \pm 0,15 \times 10^{-6} \text{ м}$, полученные показатели свидетельствуют об уплощении эндотелиальных клеток по сравнению с данными основной группы. Средняя площадь ядер ($7,59 \pm 0,30 \times 10^{-11} \text{ м}^2$) достоверно меньше показателей второй исследуемой группы ($p < 0,05$). Площадь цитоплазмы в среднем составляла $7,16 \pm 0,37 \times 10^{-11} \text{ м}^2$, ядерно-цитоплазматическое соотношение (ЯЦС) - $1,08 \pm 0,04$. В одном

поле зрения ($\times 1000$) насчитывалось 2-6 десквамированных эндотелиоцита ($4,36 \pm 0,27$). Подэндотелиальный слой образован рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью, клетками звездчатой формы, гладкими мышечными клетками.

Основную исследуемую группу составили плоды и новорожденные, рожденные от матерей инфицированных Escherichia coli. В данной группе стенка легочной артерии также состояла из трех оболочек (tunica adventitia, tunica media, tunica intima). При окрашивании сосуда пикрофуксином по ван Гизону в адвентиции выявлены умеренно выраженные склеротические процессы, на что указывало усиление фуксинофилии. Tunica adventitia содержит пучки эластических и коллагеновых волокон, ориентированных продольно, умеренно полнокровные кровеносные сосуды, лимфатические сосуды и нервные волокна с отсутствием признаков дистрофии.

Tunica media образована эластическими и коллагеновыми волокнами. В стенке легочной артерии потомства, рожденного от матерей инфицированных кишечной палочкой, преобладали эластические волокна, относительный объем которых составил $70,08 \pm 9,99\%$, относительный объем коллагеновых волокон - $30,09 \pm 9,99\%$ (что достоверно отличалось от показателей первой группы, $p < 0,05$). Средняя оболочка без четких границ переходила в интиму. При сравнении с группой крысят, подвергавшихся воздействию острой гипоксии, показатели относительного объема адвентиции уменьшались - $43,83 \pm 9,05\%$, объемы интимы и медики достоверно увеличивались, и составили $56,35 \pm 9,05\%$ ($p < 0,05$). Можно предположить, что полученные результаты свидетельствуют о развитии склеротических изменений в данных оболочках артерии, вследствие длительного воздействия патологического фактора.

Эндотелий легочной артерии состоял из эндотелиальных клеток, расположенных на базальной мембране, средней высоты $2,90 \pm 0,07 \times 10^{-6} \text{ м}$ и ширины $6,12 \pm 0,13 \times 10^{-6} \text{ м}$ (что было достоверно больше показателей 1-ой группы ($p < 0,05$)). Средняя площадь ядер составила $9,01 \pm 0,43 \times 10^{-11} \text{ м}^2$, средняя площадь цитоплазмы $9,22 \pm 0,52 \times 10^{-11} \text{ м}^2$, что было достоверно выше, чем в предыдущей группе ($p < 0,05$), ядерно-цитоплазматическое соотношение равнялось $1,00 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). Число десквамированных эндотелиоцитов составило $3,10 \pm 0,18$ клетки в одном поле зрения ($\times 1000$), что достоверно ниже показателей группы, перенесшей острую постнатальную гипоксию ($p < 0,05$). Полученные результаты, по нашему мнению, можно объяснить тем, что острая гипоксия являясь стрессовым фактором, оказывала действие на сосуд усилением десквамации эндотелиальных клеток. Во время же подострого пролонгированного инфекционно-воспалительного процесса, успевали развиваться процессы компенсации и адаптации.

Подэндотелиальный слой состоял из рыхлой тонкофибриллярной соединительной ткани, клеток звездчатой формы, гладких мышечных клеток.

Выводы.

1. В легочной артерии двух исследуемых групп, наблюдали морфологические признаки эндотелиальной дисфункции, выражающиеся в уплотнении эндотелиального покрова. Местами эндотелиоциты занимали вертикальное положение по отношению к базальной мембране, с дальнейшей десквамацией более выраженной в группе подвергнутой действию острой постнатальной гипоксии, что вероятно, вызвано остротой процесса.

2. В группе потомства крыс, рожденных матерями с подострым пролонгированным инфекционно-воспалительным процессом вызванным эшерихией, средняя толщина артерии увеличивалась в сравнении с группой новорожденных крысят, перенесших острую постнатальную гипоксию, за счет tunica intima и tunica media, что ухудшало трофику, снижало эластичные свойства стенок сосуда. В обеих исследуемых группах в tunica adventitia выявлены склеротические изменения.

3. При воздействии острой гипоксии, в стенках легочной артерии меняется количественное соотношение коллагеновых и эластических волокон. Преобладание эластических волокон, вероятно, объясняется активацией белков фибулинов, фибриллинов, эмилинов, ответственных за формирование указанного вида волокон.

В дальнейшем указанные изменения могут стать причиной кардио-васкулярной патологии.

Перспективность исследования: будет проведено иммуногистохимическое исследование.

Список литературы:

1. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика. Учебное пособие для врачей. Издание 2-е, исправленное и дополненное / под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб, 2013. — 102с.
2. Заплатников А.Л., Коровина Н.А., Корнева М.Ю., Чебуркин А.В. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика / А.Л. Заплатников. // Медицина неотложных состояний. — 2013. — № 1 (48). — С. 25-33.
3. Урологические инфекции / под ред. N. Grabe. — Европейская ассоциация урологов, 2011. — 115 с.
4. Сидорова И.С. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода: учебное пособие / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Н.А. Матвиенко. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 160 с.
5. Медична мікробіологія, вірусологія, імунологія / за ред. акад. В. П. Ширококова. — Вид. 2-е. — Вінниця: Нова Книга, 2011. — 952 с.
6. Сидорова И. С., Макаров И. О., Матвиенко Н. А. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода: учеб. пособие. 3-е изд. — М., 2012. — 160 с.
7. Знаменська Т. К. та др. Патоморфологічні особливості внутрішніх органів новонароджених від матерів з інфекцією статевих органів // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2011. — Т. 1. — № 2. — С. 118-120.
8. Орлова В.С., Набережнев Ю.И. Нормоценоз влагалища у женщин репродуктивного возраста,

механизмы его регуляции и дисбиотические варианты // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007. — Т. 7. — № 4. — С. 36-39.

9. Капильный В.А. Инфекция мочевыводящих путей во время беременности. / В.А. Капильный // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. — 2015. — № 2 (4). — С.10- 19.

10. Бондаренко Н.П., Лакатош В.П., Белая В.В., и др. / Клинико-эпидемиологические аспекты В19-парвовирусной инфекции при беременности (клиническое исследование). // Health of woman. — 2015. — № 6(102): — С. 89–93; doi 10.15574/HW.2015.102.89.

11. Прахов А.В. Систематизация неонатальных функциональных кардиопатий/ А.В. Прахов // Российский вестник перинатологии и педиатрии — 2010. — № 2. — С.14–18.

12. Калужина О. В. Влияние хронической внутриутробной гипоксии на морфологическое состояние легочной артерии у плодов и новорожденных (экспериментальное исследование) / О. В. Калужина // Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2015. — Том 15, Вип. 1 (49). — С. 168–171.

13. Сравнительная характеристика морфологических изменений эндотелия легочной артерии и аорты у плодов и новорожденных от матерей с преэклампсией // Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журн. Марковский В.Д. [и др.]. — 2014. — № 8(9). URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1523>.

14. Яковцова А.Ф., Марковский В.Д., Сорокина И.В. та інші./ Морфологічні особливості серцево-судинної системи плодів і новонароджених від матерів з ускладненою вагітністю: основні здобутки харківської школи патологоанатомів. // Патологія. — 2015. — №1 (33). — С.12 – 16.

15. Марковский В. Д. Морфологічні особливості легеневої артерії у плодів і новонароджених від матерів з преэклампсією / В. Д. Марковский, І. В. Сорокіна, О. В. Калужина // Експериментальна і клінічна медицина. — 2014. — № 3. — С. 86-90. — Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/eikm_2014_3_21.

16. Сорокина И.В., Калужина О.В., Резанова О.С./ Морфологические особенности гладких миоцитов легочной артерии у плодов и новорожденных от матерей с преэклампсией. // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. — 2014. — Т. 9. — № 2. — С. 684 – 685.

17. Камоева С.В. Ферментные и генетические аспекты патогенеза пролапса тазовых органов и дисфункции тазового дна у женщин / С.В. Камоева // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2013. — № 3. — С.31– 35.

18. Калужина О. В. Влияние хронической внутриутробной гипоксии на морфологическое состояние легочной артерии у плодов и новорожденных (экспериментальное исследование) / О. В. Калужина // Вісник Української медичної стоматологічної академії. — 2015. — Т. 15. — № 1 (49). — С. 168–171.

- Бреусенко Валентина Григорьевна,**
д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.
- Голухов Георгий Натанович,**
член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой управления и социологии здравоохранения
факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.
- Голова Юлия Арнольдовна,**
к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.
- Мишиева Ольга Игоревна,**
к.м.н., заведующая 2 гинекологическим отделением, ГБУЗ города Москвы
«Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы»,
- Ковалева Ольга Сергеевна,**
ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ
г. Москва. Врач-акушер-гинеколог 1 гинекологического отделения.
- Плахова Татьяна Александровна,**
аспирант 3 года кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.
- Баисова Белла Исаевна,**
к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.
- Степанов Карен Ильич,**
к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

- V.G. Breusenko,**
*habil.doctor of medicine, professor of medical department of Obstetrics and Gynaecology of pediatrics
department of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Ministry of Health of the
Russian Federation.*
- G.N. Golukhov,**
*corresponding member of RAMS, habil.doctor of medicine, professor and chief of leading and sociology
department of health of Faculty of Continuing Medical Education of Pirogov Russian National Research
Medical University (RNRMU), Ministry of Health of the Russian Federation.*
- Ya.A. Golova,**
*candidate of medicine, associate professor of medical department of Obstetrics and Gynaecology of pedi-
atrics department of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Ministry of Health of the
Russian Federation.*
- O. I. Mishieva,**
candidate of medicine, head of the 2 Gynaecology Department, Moscow city CLINICAL hospital "
City clinical hospital № 31 of Moscow city health Department»,
- O.S. Kovaleva.**
*Federal state institution Central clinical hospital of President's Affairs administration of the Russian
Federation. Moscow. 1 Gynaecology Department. Obstetrician-gynaecologist.*
- T.A.Plakhova,**
*candidate of medical department of Obstetrics and Gynaecology of pediatrics department
of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Ministry of Health of the Russian
Federation.*
- B.I. Baisova,**
*candidate of medicine, associate professor of medical department of Obstetrics and
Gynaecology of pediatrics department of Pirogov Russian National Research Medical University
(RNRMU), Ministry of Health of the Russian Federation.*
- K.I. Stepanov,**
*candidate of medicine, assistant of medical department of Obstetrics and Gynaecology of pediatrics
department of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Ministry of Health of the
Russian Federation.*

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЯИЧНИКОВ У БОЛЬНЫХ ПЕРИОДА
ПРЕМЕНОПАУЗЫ С АНОМАЛЬНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ ПОСЛЕ
СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ХИРУРГИИ.
MORPHOFUNCTIONAL STATE OF OVARIES IN PATIENTS WITH PREMENOPAUSAL
PERIOD WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING AFTER MODERN INTRAUTERINE
SURGERY.**

Аннотация

Аномальные маточные кровотечения в пременопаузе занимают лидирующее место среди другой генитальной патологии. Причиной нарушения менструального цикла чаще всего являются гиперпластические процессы эндометрия. На современном этапе в лечении патологии эндометрия широко применяются различные методы абляции эндометрия. У пациенток старших возрастных групп частота появления истинных опухолей яичников выше, чем в репродуктивном периоде. В доступной литературе мы не встретили данные о влиянии внутриматочной хирургии, особенно различных видов энергий, на структуру и функцию яичников.

Annotation

Abnormal uterine bleeding in the pre-menopause occupy a leading place among other genital pathologies. The cause of menstrual irregularity is most often the hyperplastic processes of the endometrium. At the present stage in the treatment of endometrial pathology, various methods of ablation of the endometrium are widely used. In patients of older age groups, the incidence of true ovarian tumors is higher than in the reproductive period. In the available literature, we have not come across data on the effect of intrauterine surgery, especially various types of energy, on the structure and function of the ovaries.

Ключевые слова: абляция эндометрия, пременопауза, аномальные маточные кровотечения, опухоли яичников

Keywords: ablation of endometrium, premenopause, abnormal uterine bleeding, ovarian tumors

У пациенток периода пременопаузы аномальные маточные кровотечения (АМК) составляют 30-50% среди другой генитальной патологии [1,2], наиболее часто обусловлены гиперпластическими и пролиферативными процессами эндометрия (ГПЭ), а также миомой матки и аденомиозом [3,4].

Абляция и резекция эндометрия являются современными и высокоэффективными органосохраняющими методами лечения гиперпластических процессов эндометрия [5,6].

Абляция эндометрия в лечении АМК в последние годы широко применяется, что обусловлено многими факторами: появлением аппаратуры, невозможностью адекватного проведения гормональной терапии и выполнения радикальных хирургических вмешательств, которые могут представлять риск для жизни пациентки, из-за наличия выраженной экстрагенитальной патологии [7,8].

До настоящего времени не решен вопрос об адекватном объеме хирургического лечения доброкачественной патологии эндо- и миометрия в пременопаузе, целесообразности проведения радикальных операций с удалением яичников и органосохраняющих вмешательств, учитывая высокую вероятность возникновения истинных опухолей и опухолевидных образований яичников в этом возрастном периоде. По данным литературы частота возникновения опухолевидных образований и истинных опухолей яичников возрастает с продолжительностью жизни женщины и достигает своего максимума с наступлением пременопаузального периода [9,10,11,12,13]. У пациенток старших возрастных групп преобладают эпителиальные опухоли, их доля значительно возрастает после 40 лет

с 15,8% до 42,2%, опухолевидные образования яичников в этом возрастном периоде встречаются в 4%-19% наблюдений [14,15].

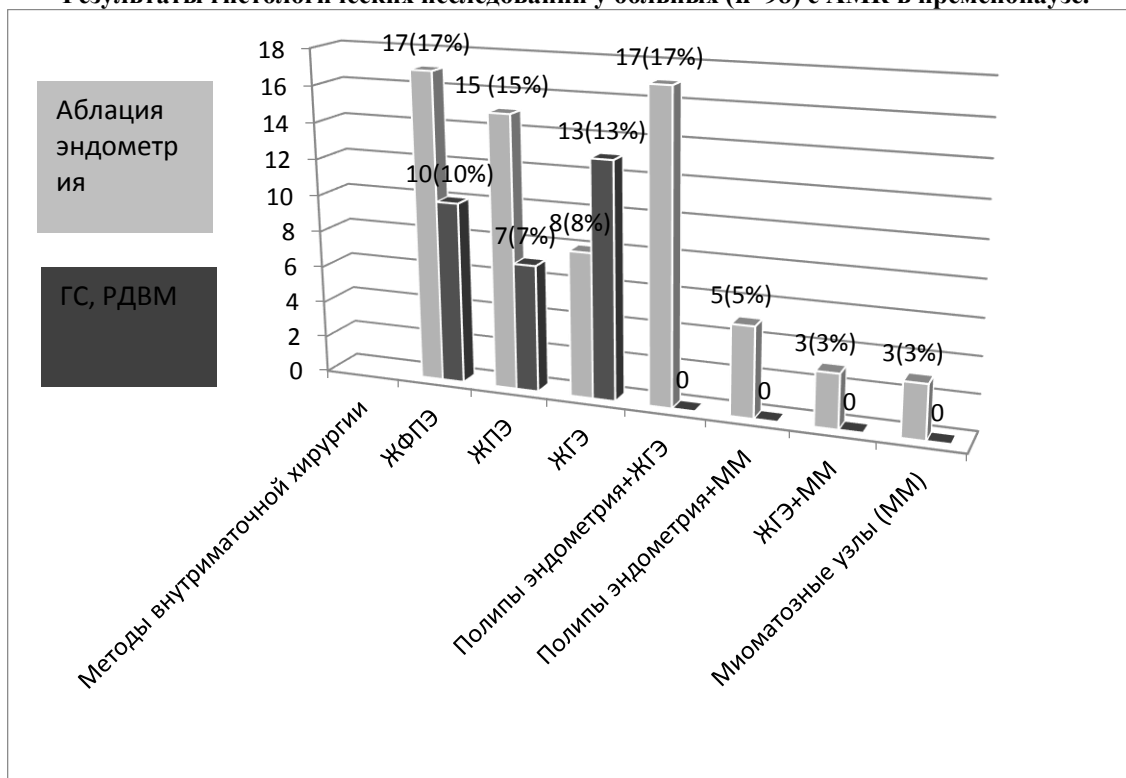
Целью исследования явилась оптимизация выбора метода лечения у пациенток с внутриматочной патологией в пременопаузе, клинически проявляющейся как АМК, на основании изучения морфофункционального состояния яичников.

Материалы и методы исследования.

Обследовано 98 пациенток периода пременопаузы, поводом для госпитализации которых в стационар явилось АМК. В зависимости от метода лечения больные разделены на две группы. Основную группу составили 68 больных, которым были выполнены органосохраняющие методы внутриматочной хирургии. Тотальная электрохирургическая резекция эндометрия была выполнена 16(23%) пациенткам с ГПЭ; субтотальная электрохирургическая резекция (резекция полипа эндометрия с прилежащей слизистой, резекция субмукозных узлов) 12 (18%) и 10 (15%) соответственно; баллонная абляция эндометрия -30 (44%).

30 пациенткам группы сравнения в связи с АМК выполнена гистероскопия с механическим удалением патологического очага, после получения результатов гистологического исследования назначена традиционная гормональная терапия (норэтистерон 10 мг 2 раза в день в течение 6 месяцев).

Структура внутриматочной патологии у наблюдаемых больных, перенесших внутриматочные хирургические вмешательства отражена на диаграмме 1.

Результаты гистологических исследований у больных (n=98) с АМК в пременопаузе.

Примечания

Железисто-фиброзный полип эндометрия (ЖФПЭ); железистый полип эндометрия (ЖПЭ); железистая гиперплазия эндометрия (ЖГЭ); миома матки (ММ).

Больные перенесшие внутриматочные хирургические вмешательства и гормональную терапию были сопоставимы по возрасту и виду патологического процесса эндометрия и миометрия. Возраст обследованных колебался от 45 до 55 лет, в среднем составляя $49,4 \pm 0,3$ лет.

У абсолютного большинства обследованных пациенток были нарушения менструального цикла: обильные менструальные кровотечения встречались у 47 (48%) наблюдаемых; межменструальные АМК – у 6 (6%); АМК, проявляющиеся нерегулярными длительными и обильными кровяными выделениями после задержки менструации, у 45 (46%) пациенток. У каждой второй больной при клинико-лабораторном обследовании была выявлена хроническая железодефицитная анемия (ЖДА) преимущественно легкой степени тяжести. Более выраженная степень ЖДА со снижением гемоглобина до 80 г/л в анамнезе была у 3 из 98 обследованных, по поводу чего неоднократно проводились курсы антианемической терапии.

Ранее в различные сроки однократно гистероскопию, раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки имели в анамнезе 36 (36,7%) обследуемых, двукратно-22(22,4%), более трех раз-9(9,2%). Полученные результаты предыдущих гистологических исследований свидетельствовали о доброкачественных изменениях эндометрия: ПЭ (железисто-фиброзные и железистые) были выяв-

лены у 30(44,7%) пациенток, железистая гиперплазия эндометрия (ЖГЭ) – у 12(17,9%), сочетание ПЭ и ЖГЭ – у 25(37,3%).

Различные виды гормональных препаратов в качестве второго этапа лечения ГПЭ ранее принимали все 67 пациенток с рецидивирующими патологическими процессами эндометрия. Продолжительность гормональной терапии варьировалась от 3 месяцев до 5 лет. Комбинированные оральные контрацептивы ранее назначались 23(34,3%) наблюдаемых, гестагены-25(37,3%), агонисты гонадотропин рилизинг-гормона (аГНРГ)- 3(4,4%).

Критериями включения в исследование явились доброкачественные гиперпластические процессы эндо- и миометрия у наблюдаемых больных, клинически проявляющиеся АМК. Критериями исключения послужили наличие истинных опухолей яичников на момент взятия под динамическое наблюдение, атипичная гиперплазия и аденокарцинома эндометрия по данным гистологического заключения, острые воспалительные заболевания гениталий.

Более половины всех обследованных больных (50 из 98, 51%) имели доброкачественные заболевания молочных желез, их них у 46 имелись ультразвуковые и рентгенологические признаки фиброзно-кистозной болезни, у 4- фиброаденомы молочных желез, 2 пациентки были ранее прооперированы в объеме секторальной резекции молочной железы. Гипертоническая болезнь имела

место у 38 (55,9%) наблюдаемых. Инфаркт миокарда ранее перенесли 2 пациентки из основной группы. Варикозное расширение вен нижних конечностей имело место в 50% наблюдений, из них у двух больных из основной группы в анамнезе был тромбоз глубоких вен нижних конечностей, с последующей имплантацией кава-фильтра, длительной антикоагулянтной терапией. Обменно-эндокринные заболевания, такие как сахарный диабет II типа, узловые и диффузные изменения ткани щитовидной железы отмечены у 8 (8,1%) и 22 (22,4%) наблюдаемых соответственно. Нарушение жирового обмена встречалось более чем в одной трети наблюдений, при этом III степень (ИМТ более 40) отмечена у 5 (5,1%) обследованных. Таким образом, представленные данные определили необходимость поиска наиболее эффективного и щадящего метода хирургического лечения у обследованных больных.

У всех наблюдаемых как на первом этапе обследования, так и в дальнейшем при динамическом наблюдении, кроме общеклинических, мы использовали дополнительные методы исследования: ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопию с отдельным диагностическим выскабливанием слизистой оболочки матки и последующим гистологическим исследованием соскобов по показаниям, определение концентраций ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови через 1 год после лечения. При беседе с пациентками мы учитывали вегетососудистые проявления климактерического синдрома до и спустя 1 год после лечения.

Ультразвуковое сканирование органов малого таза выполняли на ультразвуковом аппарате TOSHIBA Aplio 500 в режиме реального времени первые полгода наблюдения каждые 3 месяца, в последующем 1 раз в год, производилась оценка состояния эндометрия и миометрия, структуры яичников (присутствие и количество фолликулов, наличие или отсутствие патологических образований). Пациенткам, у которых возникли яичниковые образования в ходе наблюдения, производилось исследование концентрации онкомаркера СА 125.

Данные, полученные в ходе динамического ультразвукового наблюдения (М-ЭХО, объем овариальной ткани, овариальный резерв), показатели

исследования гормонов крови спустя 1 год после лечения (ФСГ, эстрадиол) мы сравнивали с результатами здоровых женщин этой же возрастной группы (n=30).

Гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием выполнялась по стандартной методике.

Биполярная электрохирургическая резекция эндометрия выполнялась на аппарате Versapoint производства фирмы «Johnson@Johnson» (США) с использованием петлевого электрода. Ее осуществляли сразу после визуализации полости матки при гистероскопии, когда данные осмотра позволяли предполагать доброкачественные изменения эндометрия.

Термическая баллонная абляция эндометрия осуществлялась с использованием латексных наконечников ThermoChoice фирмы «Johnson & Johnson» через 14-20 дней после гистероскопии, отдельного диагностического выскабливания и получения результатов гистологического исследования. Всем пациентками сразу после выполнения термической баллонной абляции мы производили контрольную гистероскопию с целью объективной оценки результатов абляции эндометрия.

Статистическая обработка полученных результатов производилась на

ПК с применением пакета статистических программ Microsoft Excel и методов описательной статистики, непараметрическим анализом для оценки качественных величин был выбран критерий Хи-квадрата Пирсона.

Длительность наблюдения за больными составила от 1 года до 5 лет.

Результаты и обсуждение

Перед проведением оперативных внутриматочных вмешательств состояние всех 98 больных оценивалось как удовлетворительное, пациентки были полностью компенсированы по сопутствующим заболеваниям.

Для достоверной оценки структуры и функции яичников все наблюдаемые пременопаузального возраста были разделены на 3 возрастных периода: с 45 до 48 лет, с 49 до 51 года, с 52 до 55 лет. Распределение больных по возрасту и методу лечения подставлено в таблице 1.

Таблица 1

Структура наблюдаемых больных в зависимости от возрастного периода и метода лечения.

Возрастные интервалы	Методы лечения				Итого, (n) (%)
	Гормональная терапия, (n)	Баллонная абляция, (n)	Субтотальная резекция эндометрия, (n)	Тотальная резекция эндометрия, (n)	
45-48 лет	16	8	10	8	42 (42,8%)
49-51 год	6	14	5	4	29 (29,6%)
52-55 лет	8	8	7	4	27 (27,6%)
Всего, (n) (%)					98(100%)

Наибольшую группу (42 пациентки) составили больные в возрасте 45-48 лет.

До начала лечения во всех группах размеры яичников были сопоставимы, статистически значимых отличий в сторону уменьшения размеров с возрастом получено не было.

Во всех возрастных периодах после проведения внутриматочных хирургических вмешательств статистически значимое уменьшение объема овариальной ткани было отмечено через 3-6 месяцев после лечения, у пациенток в возрасте 45-48 лет после курса гормональной терапии

норэтистероном достоверное уменьшение объема овариальной ткани было выявлено при сроке наблюдения больше двух лет.

Циклические изменения в яичниках (формирование доминантного фолликула) были выявлены у 20 из 98 наблюдаемых пациенток, у остальных больных, учитывая отсутствие структурных изменений фолликулов, циклы являлись ановуляторным, что не противоречит физиологии периода пременопаузы.

Количество антральных фолликулов в одном срезе у наблюдаемых пациенток периода пременопаузы до проведения хирургического лечения варьировалось от 2 до 6, в среднем составляя $3,2 \pm 2,0$.

Для оценки возможного влияние ГПЭ на структурные и функциональные изменения овариальной ткани, мы сравнили овариальный резерв пациенток с ГПЭ перед лечением с данными здоровых женщин этих возрастных интервалов, как видно из таблицы 2, статистических закономерностей получено не было.

Ультразвуковых признаков патологических процессов в яичниках (функциональные кисты, истинные опухоли) до лечения выявлено не было ни у одной больной.

Таблица 2

Овариальный резерв у пациенток в пременопаузе до лечения

Распределение больных по возрасту	Исходное количество антральных фолликулов в 1 срезе		
	АЭ(ГПЭ)	ГТ (ГПЭ)	Здоровые, n=30
Метод лечения			
45-48 лет	$4,2 \pm 1,3$	$4,5 \pm 1,2$	$4,7 \pm 2,5$
49-51 год	$3,5 \pm 1,1$	$4,2 \pm 1,1$	$4,1 \pm 1,3$
52-55 лет	$2,7 \pm 0,9$	$2,5 \pm 0,7$	$3,2 \pm 1,1$

Примечания

Абляция эндометрия (АЭ)

Помимо ультразвуковых характеристик овариальной ткани, с целью оценки функции яичников у наблюдаемых пациенток, нами были оценены гормональный профиль (концентрации ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови) до проведенного лечения.

В качестве группы сравнения также были выбраны здоровые женщины тех же возрастных периодов, без ГПЭ, у которых было выполнено исследование указанных гормонов крови. Результаты обследования представлены таблице 3.

Таблица 3

Гормональный профиль у обследованных больных до лечения

Распределение больных по возрасту	Эстрадиол пг/мл		ФСГ мМЕ/мл	
	Здоровые, N=30	Исходно	Здоровые, N=30	Исходно
Метод лечения				
45-48 лет	$220 \pm 20,8$	$290 \pm 28,6$	$23 \pm 18,8$	$11,7 \pm 1,5$
49-51 год	$215 \pm 10,4$	$250 \pm 22,5$	$25,7 \pm 12,5$	$13,8 \pm 3,7$
52-55 лет	$190 \pm 23,6$	$220 \pm 30,5$	$35,6 \pm 10,7$	$20 \pm 8,9$

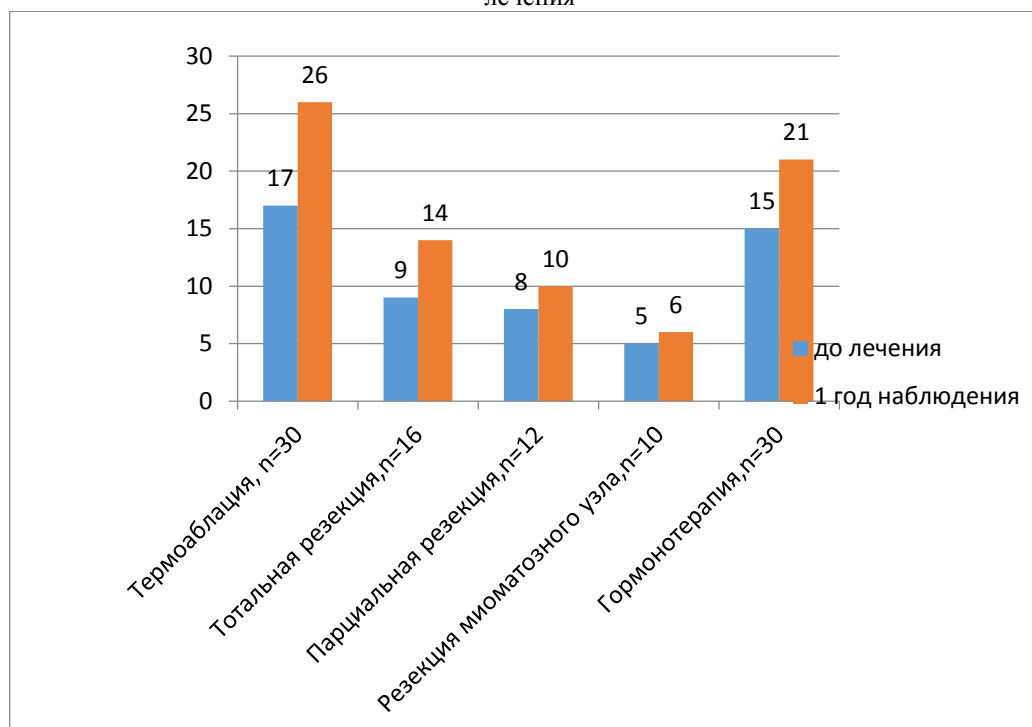
Примечания $P < 0,05$

При изучении изменений концентрации эстрадиола было выявлено, что возрастом концентрация его снижается, как в группе наблюдаемых без ГПЭ, так и у пациенток, подвергнутых в дальнейшем лечению по поводу патологических процессов эндометрия, при этом статистической значимости отмечено не было. При исследовании концентрации ФСГ с увеличением возраста в исследуемых группах было отмечено повышение его концентрации без статистической значимости, как у пациенток

без ГПЭ, так и у больных с патологическими изменениями в эндометрии.

Вегетососудистые проявления климактерического синдрома до лечения присутствовали более чем у половины из 98 обследованных ($54,55,1\%$). После проведения опроса спустя 1 год наблюдения, было выявлено, что частота их возникновения увеличилась и суммарно составила 78% наблюдений, что отражено на диаграмме 2.

Распределение пациенток с климактерическими проявлениями в зависимости от метода хирургического лечения



Анализ динамического наблюдения за пациентками периода пременопаузы показал, что из 30 больных после термической баллонной абляции к 3 месяцу наблюдения гипоменорею отметили 20 (66,6%), аменорея наступила у 5 (16,6%), умеренный характер менструации был у 5 наблюдаемых. К этому сроку наблюдения при ультразвуковом сканировании данных за патологические изменения в эндометрии не получено, толщина М-ЭХО колебалась от 5,4 до 2,2 мм. У 24 (80%) пациенток эндометрий был гиперэхогенный, при ЦДК патологических кровотоков не визуализировалось, у 6 больных по данным УЗИ малого таза можно было предположить развитие фиброза эндометрия (эндометрий повышенной эхогенности без четких границ с гиперэхогенными включениями).

После электрохирургической резекции субмукозных узлов у всех 10 наблюдаемых рецидивов миоматозных узлов отмечено не было, менструации носила скудный характер. У 12 пациенток после субтотальной электрохирургической резекции так же не было отмечено эхографических признаков патологии эндометрия, все наблюдаемые отмечали уменьшение объема менструальной кровопотери. Из 16 обследованных больных после тотальной электрохирургической резекции эндометрия аменорея наступила у 10, гипоменорея – у 4, менструации имели умеренный характер у 2 пациенток. Ультразвуковых признаков патологических изменений в эндометрии отмечено не было ни у одной из обследованных.

К 6 месяцу наблюдения за больными после термической баллонной абляции эндометрия характерным явилось статистически значимое

сокращение толщины М-ЭХО по сравнению с предыдущими данными: его средняя толщина составила $4,7 \pm 1,7$ мм с колебаниями до 2 - 8 мм. В эти сроки наблюдения ультразвуковые характеристики эндометрия можно было трактовать как формирование так называемого синдрома Ашермана у трети обследованных. Полный клинический эффект (аменорея или гипоменорея) был достигнут у 29 пациенток, у 1 сохранялись умеренные менструации. У всех пациенток после электрохирургических методик рецидивов ГПЭ, появления новых субмукозных миоматозных узлов не было. Эффективность этого вида хирургического лечения в указанный период составила 94,7%, у 2 из 16 пациенток после тотальной электрохирургической резекции эндометрия сохранялись умеренные менструации.

К первому году наблюдения рецидивы ГПЭ, клинически проявившиеся как АМК, возникли у двух больных после термической баллонной абляции эндометрия, пациентки подверглись гистероскопии, раздельному диагностическому выскабливанию, при гистологическом исследовании выявлен рецидив ЖФПЭ, у одной из них в сочетании с ЖГЭ. При УЗИ у этих пациенток определялись жидкостные тонкостенные образования яичников (ОЯ), учитывая рецидив патологии эндометрия, возникшие ОЯ, они прооперированы в объеме гистерэктомии с придатками, при гистологическом исследовании верифицированы серозные цистаденомы.

При длительности наблюдения 2 года рецидивы АМК отмечены у двух больных после термоабляции эндометрия, им была выполнена электрохирургическая резекция эндометрия, при гистологическом исследовании выявлены у одной было

сочетание ЖФПЭ с ЖГЭ, у второй- ЖГЭ. После получения гистологического заключения пациенткам был назначен норэтистерон в непрерывном режиме. Стоит отметить, что рецидив ГПЭ у этих больных был на фоне функциональных ОЯ, регрессировавших через 3 месяца.

При дальнейшем наблюдении за больными после термоабляции эндометрия до пяти лет рецидивы ГПЭ отмечены у 3 наблюдаемых. Всем пациенткам с рецидивами выполнены повторные внутриматочные манипуляции, при гистологическом исследовании ЖПЭ с ЖГЭ были выявлены у 2, ЖФПЭ-у 1. Рецидивы ГПЭ возникли на фоне ЯО, у одной больной с рецидивом ЖГЭ ЯО сохранялось при УЗИ более 3х месяцев, в связи с чем, она была прооперирована в объеме гистерэктомии с придатками, гистологически выявлена фиброма яичника. Две пациентки продолжали находиться под динамическим наблюдением, им назначен прием норэтистерона в непрерывном режиме. У одной из них спустя 3 месяца отмечен спонтанный регресс ЯО, у второй ЯО сохраняется, однако, учитывая соматическую отягощенность, жидкостной характер, отсутствие кровотока при ЦДК, нормальные показатели СА 125 и HE4, пациентка продолжает находиться под наблюдением.

Анализ показал, что при пятилетнем наблюдении эффективность термической абляции эндометрия составила 76,6%.

При наблюдении за больными после электрохирургической резекции субмукозных узлов, полипов эндометрия, тотальной резекции эндометрия в течение 6 месяцев рецидивов ГПЭ и АМК отмечено не было. К первому году наблюдения рецидивы ГПЭ, клинически проявившиеся АМК возникли у двух пациенток после субтотальной электрохирургической резекции эндометрия, у этих больных рецидив АМК сочетался с ультразвуковыми признаками ОЯ. На 1 этапе этим больным выполнена гистероскопия с отдельным гистологическим выскабливанием, при гистологическом исследовании соскобов у одной выявлена атипичная гиперплазия эндометрия, у второй ЖГЭ, им была проведена гистерэктомия с придатками, при гистологическом исследовании у пациентки с атипичной гиперплазией эндометрия выявлена фолликулярная киста яичника, у больной с рецидивом ЖГЭ- мультифокальная цистаденома.

На втором году наблюдения рецидив АМК был у 1 пациентки после тотальной резекции эндометрия. После морфологического подтверждения рецидива ЖГЭ, она была прооперирована в объеме гистерэктомии с придатками, интраоперационно и при гистологическом исследовании в яичниках патологических изменений не было.

При дальнейшем наблюдении продолжительностью до 5 лет рецидивы ГПЭ выявлены у 2 пациенток после электрохирургических методов лечения. Всем пациенткам с рецидивами выполнены повторные внутриматочные манипуляции, при гистологическом исследовании у одной диагностирован рецидив ЖФПЭ, у второй- ЖГЭ. Всем была рекомендована гормональная терапия гестагенами.

Таким образом, при пятилетнем наблюдении у 9(13,2%) обследованных основной группы рецидивы ГПЭ возникли на фоне структурных изменений в яичниках (у 5-истинные эпителиальные опухоли, у 4- функциональные ОЯ). Анализ пятилетнего наблюдения за больными показал, что эффективность тотальной электрохирургической резекции в нашем исследовании составила 87,5%, парциальной электрохирургической резекции- 83,3%.

При наблюдении за пациентками, получавшими гормонотерапию гестагенами, возникновение рецидивов ГПЭ отмечено у 9 (30%), из них на 6 месяце наблюдения у 2, на 1 году у 2 наблюдаемых, на 2 году у 5 больных. У всех больных рецидивы ГПЭ клинически проявились маточными кровотечениями. Всем больным с рецидивами ГПЭ после гормонального лечения на первом этапе была выполнена гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием. При гистологическом исследовании- у 2 было выявлено сочетание ЖФПЭ с ЖГЭ, ЖПЭ у 2, изолированно ЖГЭ определялась у 5. Двум пациенткам с ЖПЭ был вновь назначен прием норэтистерона, 4 с ЖГЭ выполнена тотальная электрохирургическая резекция эндометрия с последующим назначением терапии гестагенами, одной больной выполнена субтотальная электрохирургическая резекция эндометрия. 2 пациентки, как уже было отмечено ранее, были прооперированы в объеме гистерэктомии с придатками, учитывая сочетание ГПЭ с ОЯ. Эффективность гормонотерапии при пятилетнем наблюдении за пациентками составила 70%.

При анализе статистической значимости отличий выявлено, что появление ОЯ влияет на возникновение рецидивов ГПЭ у больных после органосохраняющих внутриматочных хирургических вмешательств в пременопаузе (Критерий Хи-квадрат 7.582, уровень значимости $p < 0,05$). После проведения курса гормональной терапии появление ОЯ также влияет на рецидивирование ГПЭ в пременопаузе (Критерий Хи-квадрат 5.000, уровень значимости $p < 0,05$).

За время динамического наблюдения структурные изменения в яичниках были выявлены у 41 (40,8%) пациентки, из них 27 наблюдаемых были после современных методов внутриматочной хирургии, 14-получали традиционную гормональную терапию. Истинные опухоли были диагностированы у 14 больных, 12 из них ранее перенесли абляцию/резекцию эндометрия, 2 получали гормональную терапию. У остальных 15 наблюдаемых после абляции (резекции) эндометрия и 12 пациенток, получавших терапию гестагенами, изменения в яичниках были ретенционными и носили характер функциональных кист с тенденцией к регрессу в течение 3 месяцев. Сроки возникновения структурных изменений в яичниках в зависимости от метода лечения и характера патологического процесса отражены на диаграммах 3 и 4.

Диаграмма 3

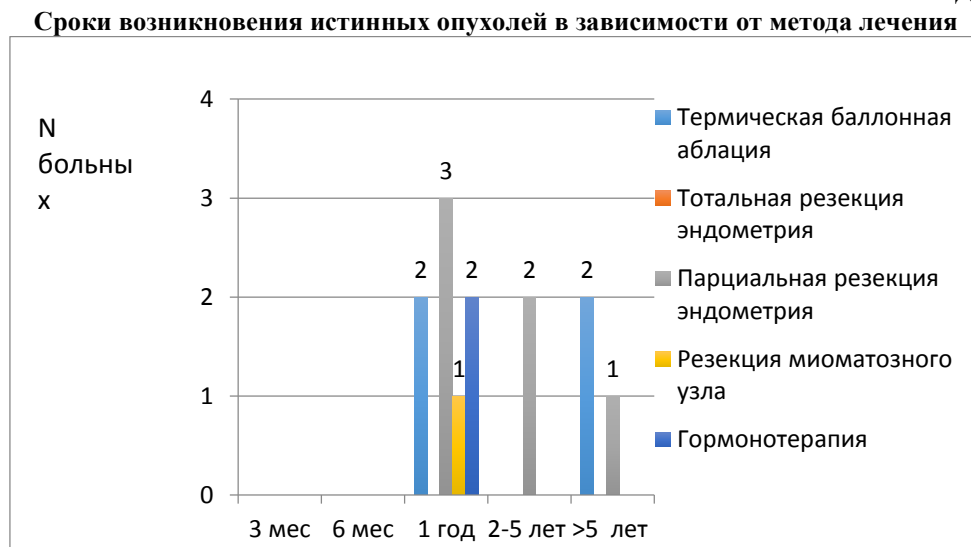
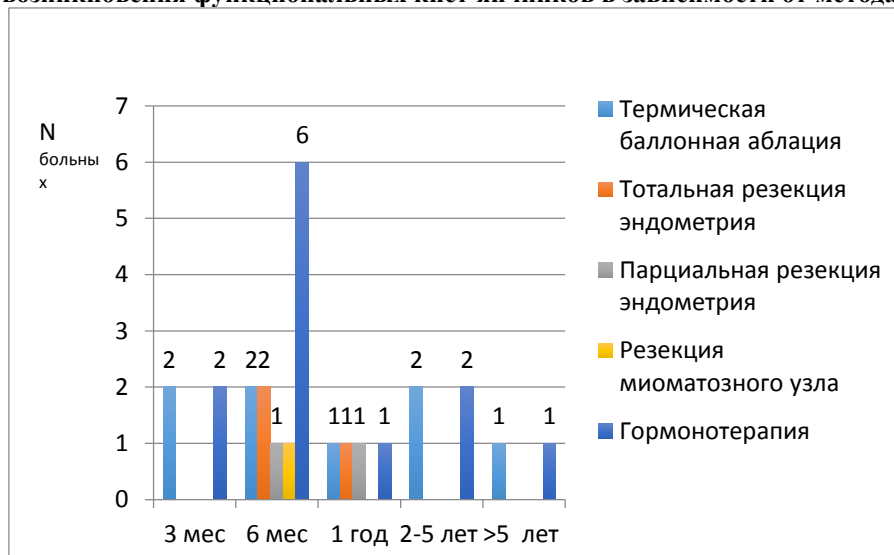


Диаграмма 4

Сроки возникновения функциональных кист яичников в зависимости от метода лечения

Из 30 наблюдаемых после баллонной абляции у 4(13%) в различные сроки были диагностированы истинные опухоли яичников, у 8(26%) функциональные кисты. После субтотальной (парциальной) резекции эндометрия истинные опухоли яичников отмечены у каждой третьей больной, ретенционные яичниковые образования у трех наблюдаемых из 22. Функциональные кисты яичников у трех из 16 больных после тотальной электрохирургической резекции были выявлены на первом году наблюдения. Ретенционные яичниковые образования у пациенток после проведения курса гормональной терапии отмечены у 12(40%) из 30 наблюдаемых.

Хирургическому лечению ввиду выявленных яичниковых образований подверглись 10 наблюдаемых (8 из основной группы, 2 из группы сравнения). Две больные из группы сравнения были подвергнуты гистерэктомии с придатками ввиду рецидива ГПЭ и сочетанного наличия тонкостенных яичниковых образований, при гистологическом заключении выявлены серозные цистаденомы.

Гистерэктомия была проведена 8 пациенткам после абляции (резекции) эндометрия по поводу выявленных истинных опухолей яичников. При морфологическом исследовании операционного материала серозные цистаденомы были выявлены у 4 больных, фибромы яичников-у 2, муцинозная цистаденома –у 1, папиллярная цистаденофиброма –у 1. У всех наблюдаемых с истинными опухолями яичников повышения уровня онкомаркеров СА 125, HE4 отмечено не было.

4 пациентки из основной группы с тонкостенными жидкостными аваскулярными образованиями небольших размеров без тенденции к уменьшению продолжали находиться под динамическим наблюдением, хирургическое лечение представляло для них риск для жизни, ввиду наличия выраженной соматической патологии.

При анализе статистической значимости отличий выявлено, метод лечения не влияет на количество выявленных структурных изменений в яичниках (Критерий Хи-квадрат 0, 414, уровень значимости $p > 0,05$).

Выводы

Абляция (резекция) эндометрия с применением различных видов энергий является высокоэффективным методом лечения внутриматочной патологии в пациенток с патологией эндометрия и миометрия в перименопаузе. Гормональная терапия гестагенами также имеет доказанную эффективность у этой категории больных, несколько уступая в возможности своего применения у ряда соматически отягощенных пациенток. Метод лечения не влияет на структурные и функциональные изменения овариальной ткани, однако возникновение рецидивов ГПЭ, клинически проявляющиеся как АМК, связано с появлением функциональных образований и истинных опухолей яичников, как после проведения абляции(резекции) эндометрия, так у пациенток, получавших гормональное лечение.

Все пациентки периода перименопаузы с наличием ГПЭ в анамнезе, все зависимости от метода лечения, должны находиться под динамическим наблюдением, скрининговым методом диагностики которого должно являться ультразвуковое исследование органов малого таза.

Список литературы

- Singh, S., Best, C., Dunn, S., Leyland, N., Wolfman, W., Leyland, N., Wolfman, W., Allaire, C., Awadalla, A., Best, C., Dunn, S., Heywood, M., Lemmyre, M., Marcoux, V., Menard, C., Potestio, F., Rittenberg, D. and Singh, S. (2013). Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 35(5), pp.473-475. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30939-7](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30939-7).
- Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Голова Ю.А., Голухов Г.Н., Капранов С.А., Краснова И.А. и др. Современные технологии в диагностике и лечении заболеваний матки. *Российский медицинский журнал*. 2006;5:22-25. [Savelieva G.M., Breusenko V.G., Golova Yu.A., Goluhov G.N., Kapranov S.A., Krasnova I.A. Modern technologies in diagnostics and treatment of diseases of uterus. *Russian medical journal*. 2006;5:22-25. (In Russ.)]
- Talukdar, B. and Mahela, S. (2016). Abnormal uterine bleeding in perimenopausal women: Correlation with sonographic findings and histopathological examination of hysterectomy specimens. *Journal of Mid-life Health*, 7(2), p.73. <https://doi.org/10.4103/0976-7800.185336>.
- Matsumoto, N., Ikeda, N., Takenaka, T., Yazaki, S. and Sato, Y. (2015). Clinical practice and short-term efficacy of 2.45-GHz microwave endometrial ablation to treat menorrhagia. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*, 4(3), pp.76-80. <https://doi.org/10.1016/j.gmit.2015.03.002>.
- Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 29;(1):CD003855. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003855>.
- Römer T. Prospective comparison study of levonorgestrel IUD versus Roller-Ball endometrial ablation in the management of refractory recurrent hypermenorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000 May;90(1):27-9.
- Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Голова Ю.А., Мишиева О.И., Ивановская Т.Н. Гиперпластические процессы эндометрия в пре- и постменопаузе. Методы терапии. *Онкогинекология*. 2012;1:43-46. [Savelieva G.M., Breusenko V.G., Golova Yu.A., Mishieva O.I., Ivanovskaya T.N. Hyperplastic processes of endometrium of patients in pre- and postmenopausal period. Methods of treatment. *Oncogynaecology*. 2012;1:43-46. (In Russ.)]
- A, Q. (2016). A Long Term Follow up of Results of Women undergoing an Office based Thermablate Endometrial Ablations for the Treatment of Menorrhagia. *Obstetrics & Gynecology International Journal*, 4(5). <https://doi.org/10.15406/ogij.2016.04.00127>
- Соломатина А.А., Шабрина О.В., Ширинова С.С., Саргсян Н.С. Значение факторов риска в диагностике яичниковых образований. *Вестник РГМУ*. 2007;4/57;34-41. [Solomatina A.A., Shabrina O.V., Shirinova S.S., Sargsyan N.S. The importance of risk factors in the diagnosis of ovarian formations. *Vestnik RGMU*. 2007;4/57;34-41. (In Russ.)]
- Гребенкин Б.Е., Шилова Ф.А., Барабадзе Б.З. Морфологическая характеристика яичников, эндометрия, миометрия в периоде перименопаузы и постменопаузы. Материалы конференции «Наука и технологии: шаг в будущее». 2012. [Greibenkin B.E., Shilova F.A., Barabadze B.Z. Morphological characteristics of ovaries, endometrium, myometrium in the period of perimenopause and postmenopause. Proceedings of the conference "Science and technology: a step into the future". 2012. (In Russ.)]
- Степанов К.И. Определение параметров кровотока в диагностике яичниковых образований: Автореф. дис. канд. мед. наук. М 2002
- Нечаева И.Д., Винокуров В.Л. Опухоли яичников. Л.: *Медицина*, 1987. [Nechaeva I.D., Vinokurov V.L. Ovarian tumors. Moscow: *Medicine*. 1987 (In Russ.)]
- Хайрутдинова М.Р., Эгамбердиева Л.Д. Вопросы ведения пациентов с овариальными образованиями. *Практическая медицина*. 2015;4(89);1:191-196. [Khairutdinova M.R., Egamberdieva L.D. The management of patients with ovarian neoplasms. *Practical medicine*. 2015;4(89);1:191-196. (In Russ.)]
- Danilidis A, Karagiannis V. Epithelial ovarian cancer. Risk factors, screening and the role of prophylactic oophorectomy. *Hippokratia*. 2007 Apr; 11 (2): 63-66.
- Суханова А.А., Егоров М.Ю., Манжура Е.П., Печура Н.С. Эпидемиологические особенности опухолей яичников на современном этапе. *Здоровье женщины*. 2015;89 (105);141-144. [Sukhanova A.A., Egorov M.Yu., Manzhura E.P., Pechura N.S. Epidemiological features of ovarian tumors at the present

stage. *Women's health*. 2015; 89 (105);141-144. (In Russ.)]

16. Сметник В.П. Климактерические расстройства и методы их коррекции. *Consilium*

Medicum. 2001; Т. 3. № 11; 546-550. [Smetnik V.P. Climacteric disorders and methods of their correction. *Consilium Medicum*. 2001; Vol. 3. No. 11; 546-550. (In Russ.)]

Kolesnikova E.N.

researcher of cardiopulmonology department of the State Institution "National Institute of Therapy named after L.T. Mala NAMS Ukraine", Kharkiv

Колесникова Елена Николаевна

научный сотрудник отдела кардиопульмонологии ГУ

«Национального института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE PARAMETERS OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE HEART AND VESSELS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN COMBINATION WITH CORONARY HEART DISEASE AND PATIENTS WITH AN ISOLATED COURSE OF THESE DISEASES

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАРАМЕТРОВ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И БОЛЬНЫХ С ИЗОЛИРОВАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ДАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Summary. A comparative analysis of the parameters of the structural and functional state of the heart and blood vessels in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with coronary heart disease (CHD) and patients with isolated course of COPD and CHD was performed. The indicators that are susceptible to the most unfavorable changes in the conditions of the combined pathology are determined. It was established that the comorbidity of COPD with CHD leads to pronounced right ventricular remodeling processes in the form of a statistically significant increase in the thickness of its walls and the size of its cavities, as well as the left atrium, which indicates changes in hemodynamics in the small circulatory system, in particular, even in the stages of absence of significant increased pressure in the left atrium.

Keywords. *Chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, comorbidity, structural and functional state of the heart and blood vessels.*

Аннотация. Проведен сравнительный анализ показателей параметров структурно-функционального состояния сердца и сосудов у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) и пациентов с изолированным течением ХОЗЛ и ИБС. Определены показатели, которые подвержены наибольшему неблагоприятным изменениям в условиях сочетанной патологии. Установлено, что коморбидность ХОЗЛ с ИБС приводит к выраженным процессам ремоделирования правого желудочка в виде статистически значимого увеличения толщины его стенок и размеров его полостей, а так же левого предсердия, что свидетельствует об изменениях гемодинамики в малом круге кровообращения, в частности даже на стадиях отсутствия существенного повышения давления в левом предсердии.

Ключевые слова. *Хроническое обструктивное заболевание легких, ишемическая болезнь сердца, коморбидность, структурно-функциональное состояние сердца и сосудов.*

Актуальность. Наряду с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) в качестве ведущих причин смертности и летальности в большинстве стран мира рассматриваются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1]. Высокая распространенность последних привела к увеличению количеству больных с сочетанной патологией. Установлено, что наличие ХОЗЛ повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2-3 раза [2-4] Согласно данным эпидемиологических исследований, ХОЗЛ и сердечно-сосудистые заболевания составляют около 62% в структуре заболеваемости старших возрастных групп [5]. При этом около 50% больных ХОЗЛ в возрасте старше 50 лет страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертензией (АГ) или сердечной недо-

статочностью [6]. С учетом высокой распространенности ХОЗЛ и частого его сочетания с ИБС, проблема коморбидности этих заболеваний приобретает особую актуальность. В 2010 г. частоту сочетания этих заболеваний оценили европейские исследователи в рамках проекта CORSAIB [7]. Было установлено, что реальная распространенность ХОЗЛ среди коронарных больных гораздо выше, чем считалось ранее. Примерно каждый третий пациент с ИБС, находившийся в стационаре, и каждый пятый амбулаторный пациент с ИБС имел ограничение скорости потока воздуха по данным спирометрии. Частое сочетание ХОЗЛ и ИБС во многом объясняется наличием такого общего фактора риска, как курение [8]. Но в последнее время сочетание ИБС и ХОЗЛ все чаще рассматривают с

позиций существования между этими заболеваниями тесных патофизиологических связей, приводящих к взаимному отягощению, основными звеньями которой является персистирующее системное воспаление, оксидативный стресс, дисфункция эндотелия, активация тромбоцитов, ночные десатурации во время сна, изменение механических свойств артериальной стенки и нейрогуморальная активация [1,8-13]. Таким образом, системный воспалительный ответ играет роль «общей почвы» для поражения бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем.

Уже на ранних этапах заболевания у больных ХОЗЛ формируются патологические изменения структур и функций сердца и сосудов [14-16]. ХОЗЛ часто осложняется легочной гипертензией (ЛГ), критерием которой является повышение среднего давления в легочной артерии (СДЛА) в покое выше 25 мм.рт.ст.. Согласно современной классификации, данная форма легочной гипертензии относится к группе случаев ЛГ, ассоциированных с заболеваниями легких или гипоксемией, по распространенности занимающей второе место после вторичной ЛГ, ассоциированной с патологией левых отделов сердца [15,17].

У больных ХОЗЛ без ССЗ выявляется преимущественное вовлечение в патологический процесс правых отделов сердца, гипертрофия и/или дилатация правого желудочка, ведущие к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности. Этот симптомокомплекс изменений сердечно-сосудистой системы при заболеваниях органов дыхания традиционно называют легочным сердцем. В последнее время было доказано, что диастолическая дисфункция (ДД) левых отделов сердца развивается одновременно с поражением правых, но часто до признаков увеличения правого желудочка. Результаты исследований показали, что снижение функций легких также ассоциируется с последующим повышением артериального давления, развитием желудочковых нарушений ритма сердца. Эхокардиографические исследования выявили структурные и функциональные изменения в сердце, прогрессирующие при увеличении тяжести ХОЗЛ [18]. Результаты исследования A. Vonk-Noordegraaf (2005) показали, что гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) развивается у пациентов с тяжелой ХОЗЛ, но отсутствует при умеренной ХОЗЛ без клинических признаков легочного сердца [19].

При сочетании ХОЗЛ и ИБС наблюдается взаимное наложение и отягощение как функциональных, так и структурных сдвигов в состоянии сердца, что подтверждается результатами ряда исследований. По данным Я.Н. Шойхет с соавторами (2009), у больных с сочетанием ИБС и ХОЗЛ по сравнению с пациентами с изолированной ИБС или ХОЗЛ выявлено значимое утолщение межжелудочковой перегородки, увеличение линейных и объемных размеров полостей сердца, а также более выраженное снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ [20]. Более выраженное снижение ФВ ЛЖ у пациентов с сочетанием ИБС и ХОЗЛ отмечено в исследовании J. Enriquez (2011) [21]. А.Г. Фролов (2012) показал,

что особенностями внутрисердечной гемодинамики и постинфарктного ремоделирования при коморбидной патологии являются выраженность дилатации левых и правых полостей сердца, а также гиперкинетический тип кровообращения с систолической дисфункцией и частым развитием структурно-геометрической перестройки ЛЖ по дезадаптивному типу (эксцентрическая гипертрофия, аневризма ЛЖ) [22].

Число работ по теме коморбидности ХОЗЛ и ИБС невелико, а особенности параметров структурно-функционального состояния сердца и сосудов у больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС требуют дальнейшего изучения, которое представляет большой интерес с научной и практической точек зрения. Этой проблеме посвящён сравнительный анализ показателей структурно-функционального состояния сердца и сосудов у больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС и у пациентов с изолированным течением ХОЗЛ и ИБС.

Цель: провести сравнительное исследование параметров структурно-функционального состояния сердца и сосудов у больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС и пациентов с изолированным течением ХОЗЛ и ИБС, определить показатели, подверженные наибольшему неблагоприятным изменениям в условиях сочетанной патологии.

Методы и результаты исследования. Исследование было проведено в клинике ГУ «Национального института терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины». Все участники исследования получили полную информацию о планируемых обследованиях и лечении и дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Группу больных ХОЗЛ+ИБС составили 104 пациента в возрасте от 45 до 59 лет с верифицированным диагнозом ХОЗЛ в сочетании с ИБС, постинфарктным кардиосклерозом и признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН) II функционального класса (ФК). В первую группу сравнения (гр. ХОЗЛ) были включены 24 пациента с диагнозом ХОЗЛ сопоставимых по степени тяжести ограничения воздушного потока, длительности течения болезни, количеству обострений. Вторая группа сравнения (гр. ИБС) была представлена 26 больными ИБС с ХСН II ФК. Критериями включения были перенесенный инфаркт миокарда, жалобы на одышку при обычной физической нагрузке, наличие синусового ритма, дистанция теста с 6-минутной ходьбой (Т6) от 301 до 425 м, сохранённая фракция выброса (ФВ) левого желудочка сердца (более 50%) с признаками его диастолической дисфункции, нормальные уровни в крови глюкозы и креатинина. Пациенты всех групп были сопоставимы по полу и возрасту. Неинвазивная оценка гемодинамики проводилась с помощью доплерэхокардиографии на ультразвуковом анализаторе «Philips IU 22» (USA), №02XL6Q с помощью секторного фазового датчика 2,5-5,0 МГц. Исследование проводилось с применением стандартных доступов: левого парастерального, апикального, субкостального. Расчет объемов левого желудочка (ЛЖ) проводили по методу дисков (модифицированный алгоритм

Simpson). Оценивали размеры полостей правого (РППП) и левого (РЛЛП) предсердий, толщину стенки правого желудочка (ПЖ) в диастолу (ТСПЖ), базальный размер правого желудочка (БРПЖ), продольный размер правого желудочка (ПРПЖ). Фракцию изгнания площади правого желудочка (ФИППЖ) определяли по методу Kaul (ФВПЖ=3,2×TAPSE). При оценке диастолической функции ЛЖ и ПЖ использовались режимы импульсно-волновой спектральной доплерографии атриовентрикулярных потоков и тканевой доплерографии колец митрального (МК) и трикуспидального (ТК) клапанов. При спектральной доплерографии определялись: E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения желудочка сердца; A – максимальная скорость диастолического наполнения желудочка сердца в систолу предсердия; E/A – соотношение максимальных скоростей раннего и предсердного диастолического наполнения желудочка. Среднее давление в лёгочной артерии — СДЛА, определяли по спектру кровотока в ЛА, измеренного на уровне ее клапана в режиме импульсно-волнового доплера по методу Китабатаке: вычисляли AT/ET, полученное отношение подставляли в специальную номограмму и определяли СДЛА. Для изучения функционального состояния эндотелия всем больным проводилось определение эндотелийзависимой вазодилатации

плечевых артерий (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией. Пробы проводили трижды на левой и правой плечевых артериях з 15-минутным перерывом между пробами по методике Celermajer D.S. (1994) в модификации Ивановой О.В. [23,24]. Статистическая обработка полученных цифровых данных проводилась с использованием пакета программ обработки данных общего назначения Statistica for Windows версии 6.0. Описательные статистики показателей представлены медианой (М) как показатель положения; стандартным отклонением (STD). Определение достоверности отличий между группами рассчитывали при помощи t – критерия Стьюдента. Для определения статистической достоверности полученных результатов задавали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Включенные в исследование больные всех групп жаловались на одышку, сердцебиение, утомляемость, возникающие при обычных физических нагрузках. Больные всех групп были сопоставимы по полу, возрасту, росту-весовым показателям ($p > 0,05$). Сравнительная клиническая характеристика больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС, пациентов с изолированным течением ХОЗЛ и с изолированным течением ИБС представлена в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная клиническая характеристика больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС, пациентов с изолированным течением ХОЗЛ и с изолированным течением ИБС

№ п/п	Показатель	ХОЗЛ +ИБС	ХОЗЛ	ИБС	p ¹	p ²
		М ± STD	М ± STD	М ± STD		
1.	Рост, см	174,27±8,19	171,78±5,95	175,68±11,08	>0,05	>0,05
2.	Вес, кг	73,7±10,47	74,30±10,71	73,64±9,51	>0,05	>0,05
3.	ИМТ	24,29±3,10	25,17±3,37	23,90±2,67	>0,05	>0,05
4.	Площадь поверхности тела	1,88±0,16	1,86±0,14	1,89±0,17	>0,05	>0,05
5.	Индекс курения	16,54±1,12	18,60±2,55	16,48±2,13	>0,05	>0,05
8.	Дистанция Т6, м	357,39±2,12*	372,54±4,12	357,84±4,83	<0,05	>0,05

Примечание: p¹ – статистическая значимость в группе ХОЗЛ с ИБС и группе с изолированной ХОЗЛ; p² – статистическая значимость в группе ХОЗЛ с ИБС и группе с изолированной ИБС.

При сравнении показателей структурно-функционального состояния сердца в группе больных ХОЗЛ с ИБС медиана РЛЛП имела значение 37,09 мм, его вариации – от 33,43 до 39,4 мм. То есть величина РЛЛП в В-режиме не превысила уровня в 40 мм, считающегося верхней границей нормы. Это косвенно свидетельствовало об отсутствии у пациентов группы лёгочной гипертензии. Однако медиана РЛЛП у больных ХОЗЛ с ИБС статистически значимо превысила медианы аналогичного показателя в группах с изолированным течением ХОЗЛ и ИБС ($p < 0,05$), что свидетельствовало о ранней маркерной ценности величины РЛЛП относительно из-

менений гемодинамики в малом круге кровообращения даже на стадиях отсутствия существенного повышения давления в левом предсердии.

В группе больных ХОЗЛ с ИБС медианы БРПЖ и ПРПЖ составили 2,7 мм и 7,6 мм и оказались достоверно выше по сравнению с медианами у группы пациентов с ИБС (2,3 мм и 7,3 мм соответственно) ($p < 0,05$); при сравнении с показателями в группе больных ХОЗЛ статистически значимой разницы выявлено не было ($p > 0,05$), однако имелись тенденции к их снижению. Медиана показателя ФИППЖ у больных ХОЗЛ с ИБС статистически значимо была ниже аналогичного параметра в группе ИБС, соответственно составив 46,9 мм и 52,2 мм ($p < 0,05$) (табл 3).

Таблица 3

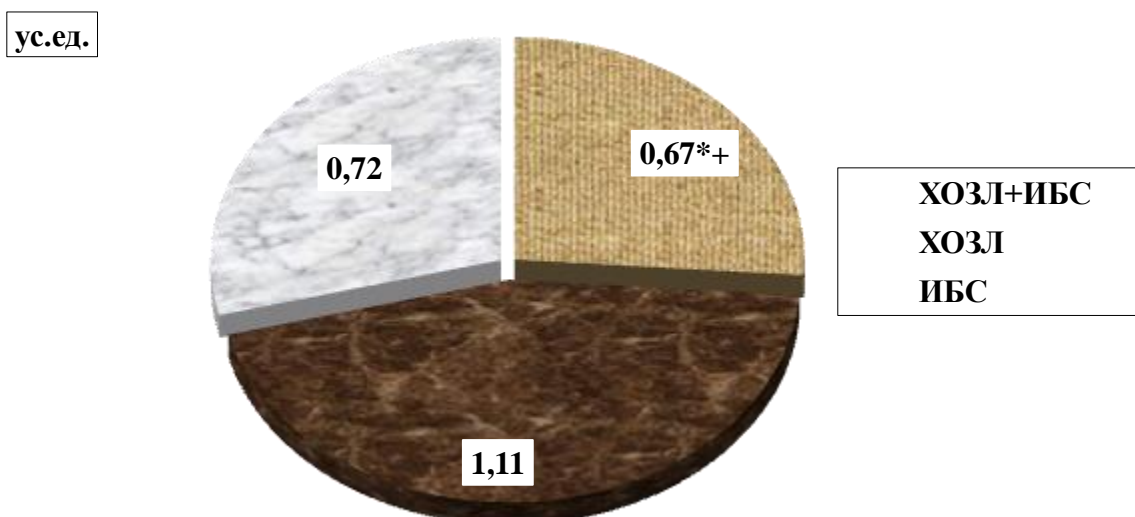
Сравнительная характеристика медиан показателей структурно-функционального состояния сердца у больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС, пациентов с изолированным течением ХОЗЛ и с изолированным течением ИБС

Показатель	ХОЗЛ +ИБС	ХОЗЛ	ИБС	t ¹ / p	t ² / p
	n=104	n=24	n=26		
РПЛП, мм	37,09 ⁺ *	36,13	36,51	1,8 >0,05	1,7 >0,05
ТСПЖ, мм	0,46*	0,47	0,43	0,7 >0,05	2,9 <0,05
БРПЖ, мм	2,70*	2,87	2,30	1,7 >0,05	6,1 <0,05
ПРПЖ, мм	7,60*	7,90	7,36	1,8 >0,05	4,8 <0,05
ФИППЖ, мм	46,97*	46,50	52,22	0,9 >0,05	3,1 <0,05

Примечание: t¹ + – статистически значимое различие между группами ХОЗЛ с ИБС и ХОЗЛ;
t² * – статистически значимое различие между группами ХОЗЛ с ИБС и ИБС.

Эти данные свидетельствовали о том, что коморбидность ХОЗЛ с ИБС приводит к выраженным процессам ремоделирования ПЖ в виде статистически значимого увеличения толщины его стенок и размеров его полостей.

На рисунке 2 представлена сравнительная характеристика медиан показателя Etk/Atk у больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС, больных с изолированным течением ХОЗЛ и изолированным течением ИБС.



* – статистическая значимость в группе ХОЗЛ с ИБС и группе с изолированной ХОЗЛ;

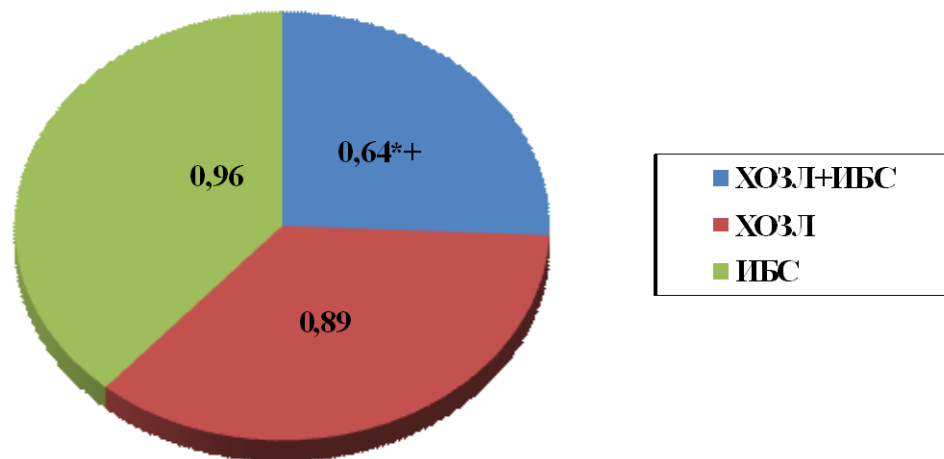
+ – статистическая значимость в группе ХОЗЛ с ИБС и группе с изолированной ИБС.

Рис. 2 Сравнительная характеристика медиан показателя Etk/Atk у больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС, больных с изолированным течением ХОЗЛ и ИБС.

Как видно на рисунке 2, величина соотношения Etk/Atk, характеризующего тип трансмитрального кровотока, в группе ХОЗЛ с ИБС статистически значимо отличалась от величин Etk/Atk в группах больных с изолированным течением ХОЗЛ ($t = -18,83$; $p < 0,001$) и ИБС ($t = -2,64$; $p < 0,05$).

На рисунке 3 показано, что величины соотношения Etk/Atk, характеризующего тип транстрикуспидального кровотока, статистически значимо различались в группе ХОЗЛ с ИБС и группах с изолированным течением ХОЗЛ ($t = -10,29$; $p < 0,01$) и ИБС ($t = -14,23$; $p < 0,01$).

у.с. е.д.



* – статистическая значимость в группе ХОЗЛ с ИБС и группе с изолированной ХОЗЛ;

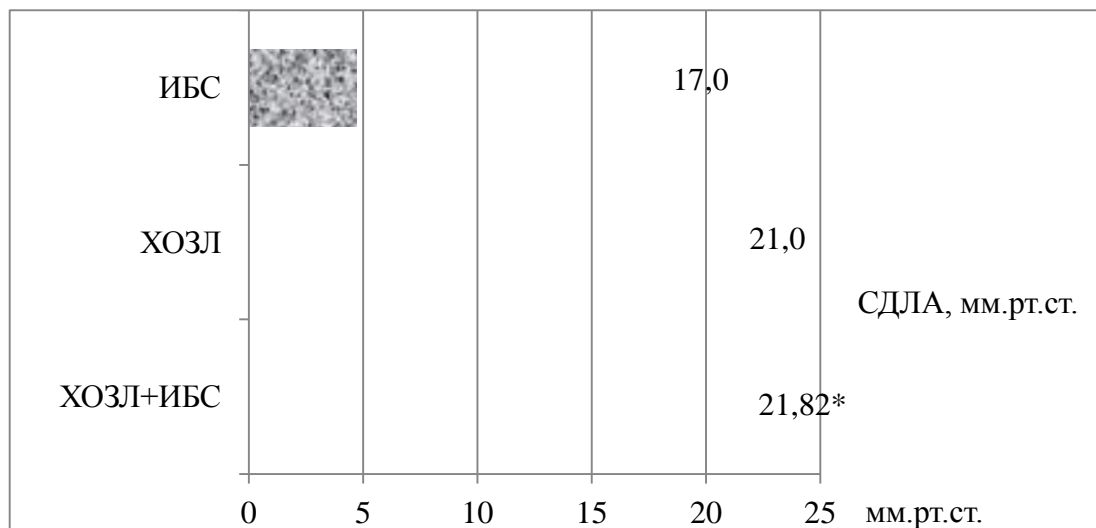
+ – статистическая значимость в группе ХОЗЛ с ИБС и группе с изолированной ИБС.

Рис. 3 Сравнительная характеристика медиан показателя Etk/Atk у больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС, больных с изолированным течением ХОЗЛ и ИБС

Таким образом, статистически значимое снижение величин максимальных скоростей раннего наполнения правого желудочка у больных ХОЗЛ с ИБС может свидетельствовать о начальных признаках его диастолической дисфункции без развития выраженной лёгочной гипертензии.

При коморбидности с ИБС у больных ХОЗЛ наблюдалась тенденция к увеличению уровня СДЛА, медиана которого составила 21,82 мм.рт.ст.

при вариационном размахе значения от 15 мм.рт.ст. до 36 мм.рт.ст. У пациентов с изолированным течением ХОЗЛ вариационный размах СДЛА составил от 17,00 мм.рт.ст. до 24,00 мм.рт.ст. при медиане 21,00 мм.рт.ст. ($t=1,39$; $p>0,05$). В группе больных ИБС медиана СДЛА приобрела значение 17,00 мм.рт.ст., при вариационном размахе от 15,00 мм.рт.ст. до 20,00 мм.рт.ст. ($t=5,19$; $p<0,05$) (рис. 4).



* – статистическая значимость в группе ХОЗЛ с ИБС и группе с изолированной ИБС

Рис. 4 Сравнительная характеристика медианы СДЛА у больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС, больных с изолированным течением ХОЗЛ и ИБС

При оценке показателей структурно-функционального состояния сосудов в группе больных ХОЗЛ с ИБС оказалось, что медиана ЭЗВД имела

тенденцию к снижению, при этом её величина статистически значимо не отличалась от значения в группах сравнения ($p>0,05$) (рис. 5).

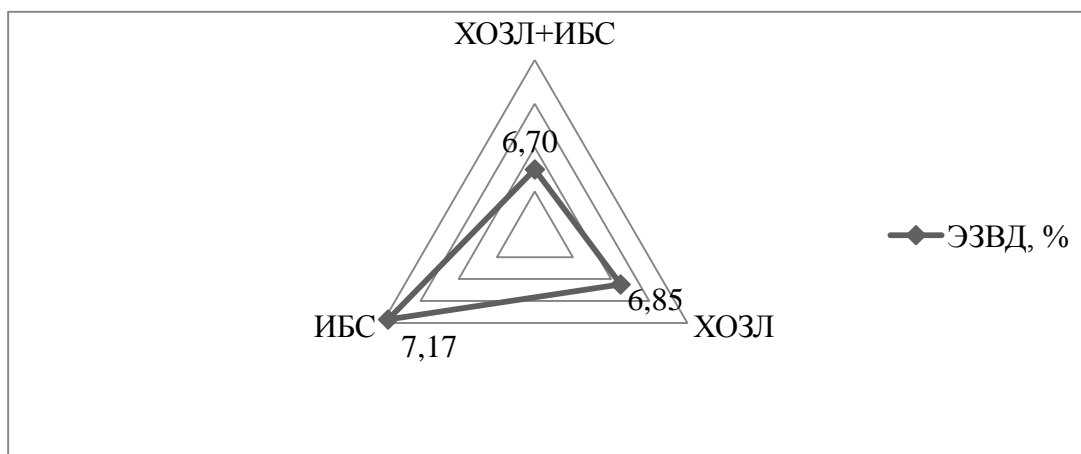


Рис. 5 Сравнительная характеристика медианы ЭЗВД у больных ХОЗЛ с сопутствующей ИБС, больных с изолированным течением ХОЗЛ и ИБС

Таким образом, больные ХОЗЛ с ИБС отличались увеличением медианы СДЛА в 1,03 раза и в 1,23 раза по сравнению с медианами показателя в группах с изолированным течением ХОЗЛ и ИБС соответственно, а также в 1,02 раза большей величиной медианы ЭЗВД по сравнению с медианой показателя в группе ХОЗЛ, и в 1,06 раза статистически значимо меньшей величиной медианы СДЛА по сравнению с группой ИБС. Эти данные свидетельствовали о нарастании процессов структурно-функционального ремоделирования магистральных сосудов у больных ХОЗЛ при коморбидности с ИБС.

Выводы. Результаты сравнительного исследования структурно-функционального состояния сердца и сосудов у больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС и больных с изолированным течением ХОЗЛ и ИБС сопоставимых степеней тяжести показали, что величина РПЛП статистически значимо превысила медианы аналогичного показателя в группах с изолированным течением ХОЗЛ и ИБС ($p < 0,05$), что свидетельствовало о маркерной ценности величины РПЛП относительно коморбидности в целом и изменений гемодинамики в малом круге кровообращения в частности даже на стадиях отсутствия существенного повышения давления в левом предсердии. Статистически значимое снижение медианы показателя ФИППЖ у больных ХОЗЛ с ИБС аналогичного параметра в группе ИБС свидетельствовало о том, что коморбидность приводит к выраженным процессам ремоделирования ПЖ. Снижение величины соотношения E_{mk}/A_{mk} и E_{tk}/A_{tk} в группе ХОЗЛ с ИБС свидетельствовали о нарастании тяжести диастолических расстройств при сочетанной патологии. При коморбидности с ИБС у больных ХОЗЛ при сравнении с группой ИБС наблюдались достоверно большая величина медианы СДЛА ($p < 0,05$) и тенденция к снижению ЭЗВД ($p > 0,05$).

Список литературы:

1. Link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: implication for clinical practice / P. Boschetto, B. Beghe, L. M. Fabbri, C. Ceconi // *Respirology*. – 2012. – Vol. 17, № 3. – P. 422-431.

2. Зафираки В. К., Скалецкий К. В., Космачева Е. Д., Шульженко Л. В., Рамазанов Д. М., Омаров А. А. Коронарный атеросклероз у больных хроническими формами ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (обзор). *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2015, №14 (6): 369–375.

3. Колесникова Е.Н. Хроническое обструктивное заболевание легких и его сочетание с ишемической болезнью сердца: механизмы прогрессирования и медико-социальная значимость коморбидности. *Sciences of Europe Vol 1, № 18(18) (2017) C- 39-47*.

4. Кочуева М.М., Крутько В.С., Потейко П.И., Сокол Т.В., Рогожин А.В., Тимченко Г.А. Діагностика та лікування хронічного обструктивного захворювання легень : навчальний посібник для самостійної роботи Харків, 2017. 100 с.

5. Kachel, R. G. Left ventricular function in chronic obstructive pulmonary disease / R. G. Kachel // *Chest*. – 1978. – Vol. 74, № 3. – P. 286-290.

6. Reynolds, R. J. Treating asthma and COPD in patients with heart disease / R. J. Reynolds, J. G. Buford, R. B. George // *J. Respir. Dis.* – 1982. – Vol. 3. – P. 41.

7. Ghoorah K, De Soyza A, Kunadian V. Increased cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the potential mechanisms linking the two conditions: a review. *Cardiol Rev*. 2013 Jul-Aug;21 (4):196–202.

8. Слепынина Ю. С. Показатели структурно-функциональных изменений легких и сердца в оценке прогноза больных инфарктом миокарда в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Дис. ...к. мед. н. 14.01.05. Кемерово 2015. 156 с.

9. Rutten FH, Hoes AW. Chronic obstructive pulmonary disease: a slowly progressive cardiovascular disease masked by its pulmonary effects? *Eur J Heart Fail*. 2012 Apr;14 (4):348–50.

10. Sode B. F. Myocardial infarction and other comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals / B. F. Sode, M. Dahl, B. G. Nordestgaard // *Eur. Heart J*. – 2011. – Vol. 32, № 19. – P. 2365-2375.

11. Williams MC, Murchison JT, Edwards LD, Agusti A, Bakke P, Calverley PM et al. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality. *Thorax*. 2014 Aug;69 (8):718–23.
12. Gauss S, Klinghammer L, Steinhoff A, Raaz-Schrauder D, Marwan M, Achenbach S, Garlichs CD. Association of systemic inflammation with epicardial fat and coronary artery calcification. *Inflamm Res*. 2015 May;64 (5):313–9.
13. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res*. 2013 Oct;162 (4):237–51.
14. Визель А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Перемены как повод для обсуждения. Вестник современной клинической медицины 2015, № 1, Т. 8. С. 62–67.
15. Крахмалова Е.О. Колесникова Е.Н. Легочная гипертензия у больных хроническим обструктивным заболеванием легких: механизмы развития и влияние на структурно-функциональное состояние сердца. - Украинський пульмонологічний журнал. 2017. №3 С. 61-64.
16. MacLay JD, Macnee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*. 2013 Mar; 143 (3):798–807.
17. Гайнитдинова Вилия Вилевна. Сочетание хронической болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: вопросы патогенеза, клинической картины и прогноза. Дис. ...д. мед. н. 14.01.25 Москва 2016. - 251 с.
18. Туев, А. В. Хронические бронхообструктивные заболевания и сердечно-сосудистая система / А. В. Туев, В. Ю. Мишланов. – М., 2008. – 227 с.
19. Noordegraaf, A. V. Right ventricular ejection and NT-proBNP are both indicator of wall stress in pulmonary hypertension / A. V. Noordegraaf, N. Westerhof // *Eur. Resp. J.* – 2007. – Vol. 29, № 4. – P. 622-623.
20. Шойхет, Я. Н. Особенности внутрисердечной и легочной гемодинамики по данным эхокардиографии у больных хронической обструктивной болезнью легких при наличии сочетанной патологии / Я. Н. Шойхет, Е. Б. Клестер // Пульмонология. – 2009. – № 3. – С. 55-60.
21. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry / J. R. Enriquez, S. V. Parikh, F. Selzer et al. // *Chest*. – 2011. – Vol. 140, № 3. – P. 604-610.
22. Фролов, А. Г. Особенности течения инфаркта миокарда у больных ХОБЛ и возможности коррекции постинфарктного ремоделирования : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / А. Г. Фролов. – Н. Новгород, 2012. – 28 с.
23. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *lancet*. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111-1115.
24. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // *Кардиология* - 1997.- №7.-С.41-46.

УДК: 616-053.18:519.23(477.54)

В.Д.Марковский¹, И.В.Сорокина¹, О.В. Наумова¹, А.А.Сакал¹
¹Харьковский национальный медицинский университет

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНТЕ-ИНТРАНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ И ВНУТРИУТРОБНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ ПЛОДОВ В Г.ХАРЬКОВЕ ЗА ПЕРИОД 2012-2017ГГ.

V.D. Markovsky¹, I.V. Sorokina¹, O.V.Naumova¹, A.A. Sakal¹, I.S.
¹Kharkov National Medical University

STATISTICAL ANALYSIS OF ANTE-INTRANATAL LOSSES IN CHRONIC INTRAUTERINE HYPOXIA AND INTRAUTERINE INFECTION OF FETUSES IN KHARKOV FOR THE PERIOD 2012-2017.

Резюме

Младенческая смертность является одним из важнейших социальных и медицинских показателей любой страны. В настоящее время до 70 % новорождённых имеют перинатальную патологию. В основе ее, лежат, в частности, внутриутробные инфекции.

Ключевые слова. Внутриутробное инфицирование, внутриутробная гипоксия, беременные, плоды
Keywords. intrauterine infection, intrauterine hypoxia, pregnant women, fetuses

Введение. Перинатальная заболеваемость и смертность остается одной из актуальных проблем современной медицины. Наиболее частым патогенным фактором, воздействующим на потомство в период внутриутробного развития, является хроническая гипоксия, возникающая в результате различ-

ной соматической, инфекционной патологии женщины и осложнений беременности [1].

Наличие у беременной женщины персистирующей инфекции (хронические инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, желудочно-

кишечного тракта, мочевыделительной системы и т.д.) может сопровождаться рядом осложнений: преждевременным излитием околоплодных вод, невынашиванием беременности, хориоамнионитом, внутриутробным инфицированием плода (ВУИ) [2,3,4,12,15]. ВУИ плода инициирует развитие разнообразной перинатальной патологии: поражения всех жизненно важных органов, задержки внутриутробного развития, недоношенности, формирования врожденных пороков развития, что может сопровождаться антенатальной гибелью плода или развитием хронической патологии, инвалидизации и смерти ребенка в постнатальном периоде [9,11,12,13,14,17,19,20,21,22]].

При наличии ВУИ плода примерно у каждого пятого новорожденного с массой тела 1000г и более регистрируется внутриутробная гипоксия. В Харьковской области в 2008-2012гг. этот показатель варьировал в пределах 16,6-21,4% и не имел тенденции к снижению [16,24]. В ряде работ отмечается, что при сочетанном воздействии ВУИ и гипоксии в сердце, легких, почках наблюдается отставание морфологического и функционального созревания, развитие дистрофических изменений в паренхиме и усиление коллагеногенеза в строме [20,21,22,24].

Несмотря на важность проблемы, до настоящего времени не существует прямых методов диагностики, доказывающих наличие активного инфекционного процесса у плода, и только постнатальная диагностика позволяет получить достоверные данные [4,5,27]. В связи с этим представляют интерес любые исследования, посвященные как механизмам реализации инфекции у плода, так и диагностике внутриутробного инфицирования.

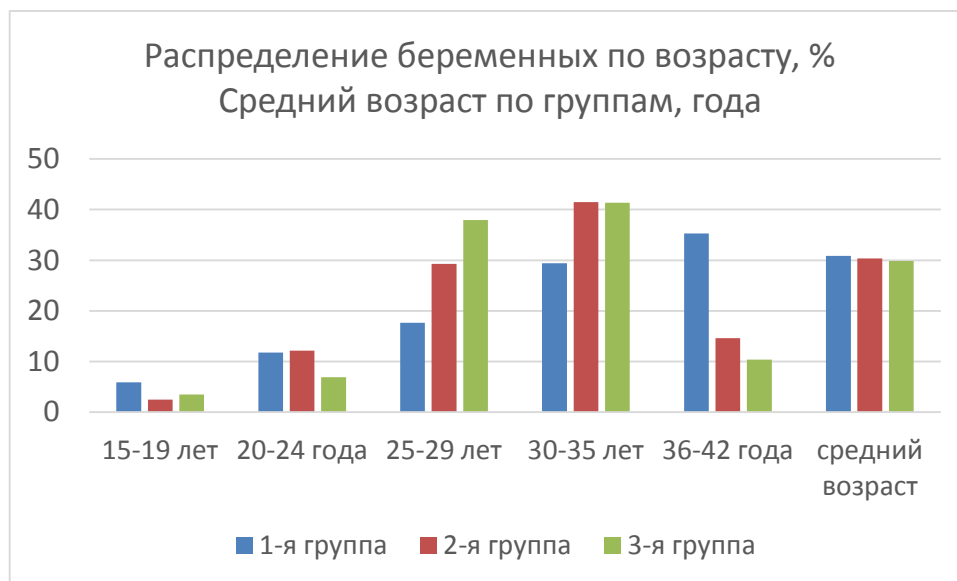
Цель работы: Проанализировать условия, которые способствовали развитию ХВГ и ВУИ у анте-

и интранатально погибших доношенных плодов в г. Харькове за период с 2012 по 2017 гг.

Материалы и методы. На базе Коммунального учреждения охраны здравоохранения «Харьковский городской перинатальный центр» (ХГПЦ) изучались протоколы вскрытий анте- и интранатально погибших доношенных плодов и клинические данные их матерей за период 2012-2017гг. Отобранные для анализа наблюдения разделены на 3 группы: 1-я группа – случаи мертворождения от здоровых женщин с нормально протекавшей беременностью, (n=17), 2-я группа – наблюдения с ХВГ плодов (n=41) от беременных, которых не имели в анамнезе хронических воспалительных и инфекционных заболеваний, в том числе гинекологических, и не переносили в течение беременности острых инфекций, 3-я группа – случаи мертворождения с ВУИ плода (n=29). У беременных анализировались возраст, количество беременностей и родов, срок гестации, наличие экстрагенитальной патологии, гинекологических заболеваний, патологии беременности и родов, у мертворожденных - пол, масса тела, наличие внутриутробной патологии и причина смерти плодов. Полученные данные обрабатывались статистически с использованием пакета прикладных программ компании Microsoft Excel.

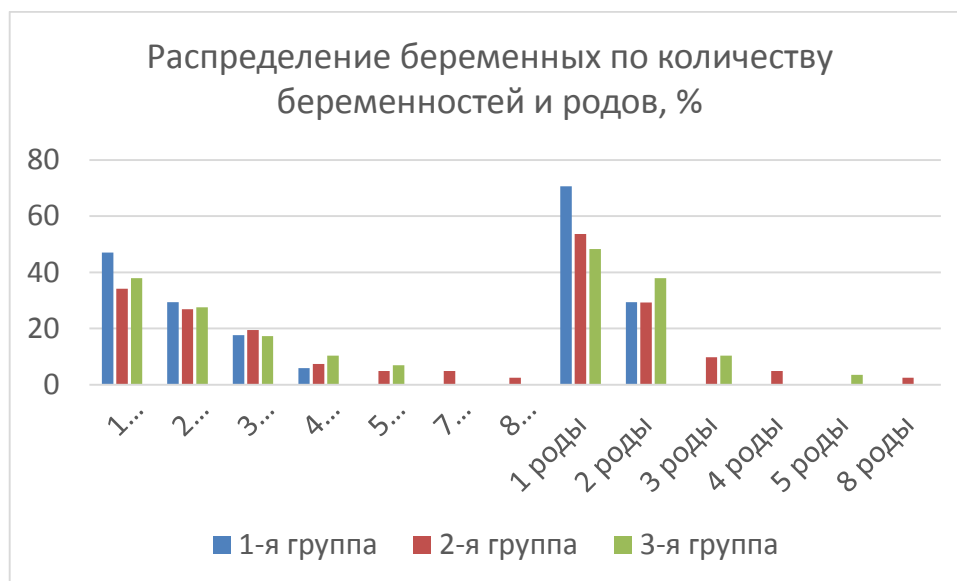
Результаты и обсуждения. При изучении клинических данных беременных установлено, что большинство женщин в исследуемых группах были репродуктивного возраста от 20 до 35 лет: в 1-й группе в 11 наблюдениях (58,82%), во 2-й – в 34 случаях (82,93%) и в 3-й – в 25 (86,21%) (график 1). Вместе с тем в 1-й группе треть женщин находилась в позднем репродуктивном возрасте. Средний возраст женщин в исследуемых группах практически не отличался между собой и составлял 30 лет.

График 1



Настоящая беременность во всех группах чаще была первой, несколько реже второй или третьей, четвертая и более беременность регистрировалась в 1-й группе у 1 женщины (5,88%), во 2-й группе у 8 (19,51%) и в 3-й – у 5 женщин (17,24%). Чаще у

женщин всех групп настоящие роды были первыми, несколько реже вторыми. Третьи и более роды регистрировались лишь во 2-й и 3-й группах, соответственно у 7 (17,07%) и 4 (13,79%) женщин (график 2).



Согласно анамнестическим данным в большинстве наблюдений 2-й и 3-й группы у женщин встречалась экстрагенитальная патология (табл. 1).

Таблица 1

Экстрагенитальные заболевания у беременных женщин исследуемых групп, абс. ч., %

Экстрагенитальная патология	2 группа (n=41)		3 группа (n=29)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Болезни системы кровообращения	9	21,95	6	20,69
Болезни органов дыхания	1	2,44	8	27,59
Болезни почек	-	-	3	10,34
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	9	21,95	4	13,79
Болезни органов пищеварения	-	-	1	3,45
Болезни кожи и подкожной клетчатки	1	2,44	2	6,90
Миопия	2	4,88	1	3,45
Анемия I-II степени	7	17,07	7	24,14

Согласно табл. 1 среди экстрагенитальной патологии во 2-й группе у беременных наиболее часто встречались болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, которые регистрировались у 9 беременных (21,95%) и были представлены у 7 женщин ожирением (17,07%), одним наблюдением хронического тиреоидита и одним сахарного диабета I типа (по 2,44% соответственно). У 7 беременных наблюдались анемии и у 7 - болезни системы кровообращения (по 17,07% соответственно), последние во всех наблюдениях были представлены гипертензивными расстройствами. У двух женщин имелась миопия (4,88%), в одном наблюдении регистрировалась бронхиальная астма (2,44%) и в одном - псориаз (2,44%).

В 3-й группе лидировали заболевания органов дыхания, которые отмечались у 8 беременных (27,59%), из них у одна женщина страдала хроническим гайморитом (3,45%), остальные перенесли в течение беременности острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (20,69%). У каждой 5-й беременной рассматриваемой группы имелись заболевания системы кровообращения

(20,69%), среди которых лидировали гипертензивные расстройства – 5 наблюдений (17,24%), реже встречалось варикозное расширение вен нижних конечностей – 3 наблюдения (10,34%), в одном из них с тромбофлебитом. У одной беременной был диагностирован миокардиофиброз, протекавший с экстрасистолической аритмией и полиморфной желудочковой экстрасистолией (3,45%). Почти у каждой четвертой беременной регистрировалась анемия (24,14%). Ожирение встречалось у 4-х женщин (13,79%). В 3-х наблюдениях у беременных имелся хронический пиелонефрит (10,34%), у одной женщины хронический холецистит и одной – миопия (по 3,45%). У двух беременных (6,90%) наблюдались болезни кожи и подкожной клетчатки – по одному случаю дерматита беременных и карбункула паховой области (по 3,45%). У двух женщин в течение беременности отмечались эпизоды бессимптомной бактериурии (6,90%), у одной имело место стафилококконосительство (3,45%). Следует указать, что в этой группе, у двух женщин на протяжении беременности имело место табакокурение (6,90%), одна принимала наркотические вещества (3,45%). Одна из беременных имела ВИЧ позитивный бессимптомный инфекционный статус

(3,45%), одна в прошлом перенесла сифилис (3,45%). Три женщины в течение беременности нигде не наблюдались и не обследовались (10,34%). Наличие у беременной экстрагенитальной патологии может обуславливать развитие осложнений беременности и родов, в некоторых случаях приводить смерти плода или новорожденного в перинатальном периоде или способствовать развитию патологии детей в постнатальном периоде развития.

Проведенное исследование показало, что во 2-й группе среди гинекологической патологии регистрировалось по одному наблюдению лейомиомы матки, эндоцервикоза, первичного бесплодия с экстракорпоральным оплодотворением (по 2,44%). Невынашивание беременности имело место у 8-ми женщин (19,51%), искусственное прерывание беременности встречалось в анамнезе 4-х женщин (6,90%).

В 3-й группе наиболее частой гинекологической патологией явились воспалительные заболевания половых органов, которые регистрировались почти у половины беременных (48,28%). Из них в

одном наблюдении отмечался хронический сальпингооофорит (3,45%), в 13-ти - инфекции половых путей (24,14%). При анализе клинико-лабораторных данных было определено, что у 4 женщин зарегистрирован бактериальный вагиноз (13,80%), у 3 – кандидоз (10,34%), у 2 – уреоплазмоз (6,90%), у 2 – генитальный герпес (6,90%), у 1 - стафилококк (3,45%) и в одном наблюдении имела место ассоциация стрептококка и хламидий (3,45%). По данным ряда авторов при первичной инфекции во время беременности риск передачи плоду хламидий составляет 50-70 %, стрептококков группы В – 50 % [5,6,26], вирусов цитомегалии и герпеса – 30-50 %. Среди других гинекологических заболеваний у 4 женщин отмечалось невынашивание беременности (13,80%), в одном наблюдении – внематочная беременность (3,45%). У двух женщин диагностирован эндоцервикоз (6,90%), у одной – лейомиомы матки (3,45%). В двух наблюдениях у женщин имелся рубец на матке (6,90%).

При анализе историй родов во всех группах у женщин наблюдалась патология беременности и родов (табл. 2).

Таблица 2

Патология беременности и родов женщин исследуемых групп, абс. ч., %

Патология беременности и родов	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=41)		3-я группа (n=29)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Угроза прерывания беременности			6	14,63	3	10,34
Преэклампсия			10	24,39	4	13,79
Олигогидрамнион			2	4,88	2	6,90
Полигидрамнион			5	12,20	3	10,34
Плацентарная дисфункция			6	14,63	2	6,90
Преждевременный разрыв плодных оболочек	2	11,76			4	13,79
Преждевременная отслойка плаценты	6	35,29	5	12,20	4	13,79
Патология пуповины	6	35,29	17	41,46	8	27,59
Кровотечение	2	11,76	3	7,32	2	6,90

Согласно табл. 2 в 1-й группе основным видом патологии была патология последа, среди которой лидировали преждевременная отслойка плаценты, патология пуповины, среди которой у двух женщин наблюдалось сдавление пуповины (11,76%) и по одному наблюдению выпадения пуповины, шейного обвития пуповиной, узлов пуповины и короткой пуповины (по 5,88%), реже встречался преждевременный разрыв плодных оболочек (11,76%). В 2-х наблюдениях регистрировалось кровотечение в родах (11,76%).

Во 2-й группе патология последа регистрировалась более чем у 90% беременных, чаще встречалась патология пуповины: 8 наблюдений узлов (19,51%), 5 случаев шейного обвития (12,20%), длинная пуповина встречалась в 2 наблюдениях (4,88%), короткая пуповина и оболочечное прикрепление в 1 случае (по 2,44%). Реже наблюдалась преждевременная отслойка плаценты (12,20%) и плацентарная дисфункция (14,63%). Вместе с тем при патоморфологическом исследовании последа аномалии плаценты в виде гиперплазии или гипоплазии, инфарктов, расстройств кровообращения и

т.д. обнаруживались в 2,3 раза чаще, они регистрировались в 14 наблюдениях (34,15%). Почти у каждой четвертой женщины беременность осложнилась преэклампсией, у каждой седьмой – угрозой прерывания беременности на разных сроках, у каждой шестой нарушением содержания околоплодных вод. У двух женщин развилось кровотечение в родах, у одной – в раннем послеродовом периоде.

В 3-й группе также, как и во 2-й, среди осложнений беременности и родов лидировала патология последа, которая по клиническим данным наблюдалась почти у двух третей беременных. Чаще встречалась патология пуповины (27,59%) - в 6 наблюдениях имелось шейное обвитие (20,69%), по одному наблюдению сдавления и оболочечного прикрепления пуповины (по 3,45%). Преждевременная отслойка плаценты регистрировалась в 2 раза реже (13,79%), плацентарная дисфункция была диагностирована в 6,90% случаев. При патологоанатомическом исследовании последа морфологические аномалии плаценты выявлялись в 2,5 раза чаще – в пяти наблюдениях (17,24%).

Практически во всех наблюдениях обнаруживались воспалительные изменения в структурных

компонентах последа (96,55%). В ряде работ отмечается, что воспалительные изменения плаценты являются начальными стадиями ВУИ, которые могут привести к гибели плода как вследствие его инфицирования, так и развития плацентарной недостаточности и осложнений со стороны матери [7,8,28]. Наиболее часто в последе обнаруживался паритетальный амниохориодецидуит (22 наблюдения – 75,86%), который в 4 случаях сочетался с гнойным фуникулитом и васкулитом пупочных сосудов (13,79%), в 4 наблюдениях – с плацентитом (13,79%). В 6 наблюдениях выявился изолированный плацентит (20,69%), что несколько отличается от данных И.И.Незгода [10].

Во всех группах средняя продолжительность беременности составила 38 недель. Чаще имели место роды через естественные родовые пути: в 1-й группе у 12 беременных (70,59%), во 2-й – у 31 (75,61%) и несколько реже в 3-й группе – в 17 наблюдениях (58,62%). Родоразрешение посредством кесарева сечения отмечалось у 5 беременных 1-й группы (29,41%), у 9 женщин 2-й группы (21,95%) и у 12 беременных 3-й группы (41,38%). В одном наблюдении 2-й группы проводилась вакуум-экстракция плода (2,44%).

Во всех группах в подавляющем большинстве наблюдений основным заболеванием анте- или интранатально погибшего плода была внутриутробная гипоксия, впервые отмеченная до начала родов (P20.0) или внутриутробная гипоксия, впервые отмеченной во время родов и родоразрешения (P20.1). Лишь в одном наблюдении 3-й группы (3,45%) основным заболеванием интранатально погибшего плода явилась врожденная вирусная пневмония (P23.0). В большинстве наблюдений 2-й и 3-й групп регистрировалась антенатальная гибель плода: во 2-й группе – в 39 случаях (95,12%), в 3-й – в 22 наблюдениях (75,26%). В 1-й группе плоды несколько чаще погибали интранатально (9 наблюдений - 52,94%).

При изучении гендерного распределения мертворожденных во всех группах преобладали плоды мужского пола: в 1-й группе – 9 плодов (52,94%), во 2-й - в 23 (56,10%) и в 3-й – 17 (58,62%), что согласуется с данными Негоды И.И., Franckevića I. [10,30]. Среднее значение массы плода в исследуемых группах достоверно не изменялось и составляло в 1-й группе $3196,88 \pm 651,74$ г, во 2-й – $3187,54 \pm 740,35$ г и в 3-й – $3050,81 \pm 689,59$ г. В тоже время в группе с ХВГ плода в 5 наблюдениях (12,20%) и в 1 случае контрольной группы встречались крупновесные плоды с массой тела более 4000г. В группе с внутриутробным инфицированием крупновесные плоды не встречались. Во всех группах в части наблюдений у плодов регистрировалась задержка внутриутробного развития (ЗВУР), это были маловесные плоды с массой тела менее 2500г: в 1-й группе 4 случая (23,53%), во 2-й и 3-й группах – по 6 наблюдений (14,63% и 20,69% соответственно). В развитии ЗВУР в настоящее время придается значение совокупности различных при-

чин генитального и экстрагенитального генеза, сопровождающихся прежде всего плацентарной недостаточностью [18,23,25,27,29,31,32].

Выводы.

Проведенное исследование показало, что основным фактором, обуславливающим анте- и интранатальную гибель плода является совокупное действие экстрагенитальной патологии, гинекологических заболеваний, осложнений беременности матери.

Среди факторов, способствующих развитию хронической внутриутробной гипоксии плода, наиболее частыми видами соматической патологии были болезни системы кровообращения, эндокринопатии и анемии; среди гинекологических заболеваний – невынашивание беременности, среди осложнений беременности и родов – патология последа, преэклампсия и угроза прерывания беременности.

При внутриутробном инфицировании плода среди экстрагенитальных заболеваний наиболее часто регистрировались острые и хронические инфекционные заболевания, воспалительные заболевания различной локализации, анемии, патология сердечно-сосудистой системы. Среди гинекологических заболеваний лидировали воспалительные заболевания половых органов и невынашивание беременности. Течение беременности и родов наиболее часто осложнялось патологией последа, главным образом воспалительного характера.

Перспектива исследования:

В будущем необходимо проведение морфологического и иммуногистохимического исследования умерших плодов для полного понимания патологических процессов, происходящих в организме ребенка под влиянием материнской инфекционной патологии. Полученные данные послужат основой для последующей своевременной диагностики и лечения матерей для предотвращения и снижения уровня детской заболеваемости и смертности.

Список использованной литературы.

1. Шевченко Л.И. Влияние гипоксических состояний различного генеза на развитие плода и течение раннего неонатального периода у новорожденных / Л.И. Шевченко, Т.К. Знаменская, Е.В. Розова // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. 1, № 1. – С. 113–118.
2. Андреев А.В. Перинатальная гипоксия как причина патологических изменений надпочечников плодов и новорожденных / А.В. Андреев, Г.И. Губина-Вакулик // Международный медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 65–69.
3. Атлас інфекційних хвороб Андрейчин М.А., Копча В.С., Крамарев С.О. та ін. / за ред. Андрейчина М.А. Тернопіль: ТДМУ, 2010. - 248 с.
4. Бурячковский Э. С. Иммуноморфологические особенности плаценты при ВИЧ-инфекции // Патология. - 2011. - Т. 8, № 1. - С. 22–25.
5. Савичева, А.М. Перинатальные инфекции: проблемы и пути решения /А.М. Савичева, Е.В. Шипицына //Акушерство и гинекология. 2009. – № 3. – С. 33-38.

6. Врожденные и перинатальные инфекции: предупреждение, диагностика и лечение / под ред. М.-Л. Ньюэлл, Д. Мак-Интайра. – СПб., 2004.
7. Щербина М.О. Внутрішньоутробні інфекції – причина патологічних станів перинатального періоду / М.О. Щербина, Л.А. Вигівська, Н.В. Капустник // Перинатология. Внутриутробные инфекции. – 2016. – № 2 (66). – С. 65-69.
8. В.В. Власюк Морфологическая диагностика внутриутробных инфекций. Учебное пособие. СПб, 2010 — 47 с
9. Галата Д.І. Патоморфологічні особливості імунної системи плодів та новонароджених від матерів з преeklampsією : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.02 «Патологічна анатомія» / Д.І. Галата ; Харківський національний медичний університет. – Харків, 2011. – 20 с.
10. І.І. Незгода, Ш. Сінгх, Т.М. Хлипняч, Л.П. Холод Роль генералізованої внутрішньоутробної інфекції у структурі причин летальності плодів і немовлят у Вінницькій області 2(92)2018 Інфекційні хвороби, с.52-58
11. Дуда О.К. Герпетична та герпесвірусна інфекція. Навчальний посібник для лікарів.// Дуда О.К., Краснов М.І., Козько В.М. – Київ: НМАПО, 2015. – 96 с.
12. Знаменская Т.К. Приоритетные направления развития перинатальной службы в Украине / Т.К. Знаменская // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 6–11.
13. Изучение влияния хронической гипоксии на течение беременности и развитие потомства в эксперименте / И.Ю. Карпова, В.В. Паршиков, А.А. Миронов [и др.] // Медицинский альманах. – 2011. – № 6 (19). – С. 55–57.
14. Клінічний протокол МОЗ України з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції» № 906 від 27.12.2006.
15. Лызикова Ю.А., Довыдовская Ю.В. «Особенности диагностики внутриутробных инфекций» Проблемы здоровья и экологии, 2011.
16. Мирошниченко М.С. Влияние хронической внутриутробной гипоксии на морфофункциональные особенности органов мочевыделительной системы плодов и новорожденных / М.С. Мирошниченко, В.Д. Марковский, И.В. Сорокина // Морфология. – 2013. – Т. VII, № 2. – С. 57–60.
17. Патология беременных и вероятность внутриутробного инфицирования плода: влияние метаболической терапии. / Нисевич Л. Л., Меджидова Д. Б., Адиева А. А. //Российский педиатрический журнал, выпуск № 4 / том 17 / 2014
18. Стрижаков А.Н. Синдром задержки роста плода (патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика) // Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. – М.: «ГЭОТАРМЕДИА», 2013. – 115 с
19. Перинатальные инфекции: настоящий взгляд на проблему. Современные методы профилактики вертикального пути передачи ВИЧ : учеб. пособие. Сургут : Изд-во СурГУ, 2008. - 80 с.
20. Профилактика перинатальных инфекций и их последствий у беременных / Ю.В. Давыдова // Репродуктивная эндокринология. –2013. – № 3 (11). – С. 17–35.
21. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. Внутриутробная инфекция: Ведение беременности, родов и послеродового периода. – М., 2012.
22. Сидорова, И. С. Бактериальный вагиноз Текст. / И. С. Сидорова, И. О. Макаров // Росс. вестн. акуш.-гин. 2006. - Т. 6, № 6. - С. 50 - 54.
23. Смирнова Т.Л. Патоморфология плаценты при внутриутробной инфекции / Т.Л. Смирнова, Г.Л. Дранов, В.Е. Сергеева // Вестник Чувашского университета. - 2011. – С.429-431.
24. Сравнительная оценка заболеваемости и ранней неонатальной смертности Харьковской области для научного обоснования модели оптимизации помощи новорожденным // Г.И.Губина-Вакулик (и др.) // Таврический медико-биологический журн. – 2013 - №2 – с.57-61.
25. Стрельская О.В. Прогнозирование перинатальных исходов на основе особенностей течения беременности, родов и инфицирования родовых путей, плаценты, амниотической жидкости и новорожденного: Автореф. дис. канд. мед. наук. /Красноярск, 2007. – 24 с. 2. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 448 с.
26. Aljicevic, M. Listeria monocytogenes in women of reproductive age Текст. / M. Aljicevic, E. Beslagic, S. Zvizdic et al. // Med. Arh. - 2005. -Vol.59. -P.297-298.
27. Bevilacqua G, Braibanti S, Solari E, Anfuso S, Fragni G, Soncini E. Perinatal risk factors for infection in the newborn. Multicenter clinico-epidemiologic investigation. // Pediatr Med Chir. 2005 May-Aug; 27 (3-4): 31-8.
28. Development and application of a PCRbased method including an internal control for diagnosis of congenital cytomegalovirus infection /R.N. Jones, M.L. Neale, B. Beattie et al. //J. Clin. Microbiol. – 2000. – V. 38(1). – P. 16.
29. Expression and distribution of tight junction proteins in human amnion during late pregnancy / Kobayashi K., Kadohira I., Tanaka M., Yoshimura Y., Ikeda K., Yasui M. // Placenta. - 2010. Vol. 31, N 2. P. 158–162.
30. Franckeviča, I., Rucka, L., Smilga, S., Jaunākā, A.A. (2017). Infection as the cause of perinatal mortality in Latvia. Papers on Anthropology, 16 (2), 95-104.
31. Martinez F., Lopez-Arregui E. Infection risk and intrauterine devices // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 2009. - V.64, №7. - p. 322-334
32. Pretorius, C. The relationship between perinatal disease, bacterial vaginosis, and preterm birth /text. / C. Pretorius, A. Jagatt, R. F. Lamont // J. Perinat. Med. -2007. Vol. 35, № 2. - P. 93 - 99.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

Babiy Olena

*PhD student, Department of Drug Technology and Biopharmaceutics,
Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

Vashchenko Kateryna

*PhD, associate professor, Department of Drug Technology and Biopharmaceutics,
Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

Eryomin Oleh

*PhD, research officer, Department of Chemistry of Functional Inorganic Materials,
A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the
National Academy of Sciences of Ukraine*

Бабій Олена Валеріївна

*здобувач кафедри технології ліків та біофармації,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

Ващенко Катерина Фролівна

*кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків та біофармації,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

Єрьомін Олег Георгійович

*кандидат хімічних наук,
науковий співробітник відділу хімії функціональних неорганічних матеріалів,
НАН України, фізико-хімічний інститут імені О.В. Богатського*

RHEOLOGICAL AND THERMOGRAVIMETRIC STUDIES OF OINTMENT FORMULATIONS WITH TILORONE

РЕОЛОГІЧНІ ТА ТЕРМОГРАВІМЕТРИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ МАЗЕВИХ КОМПОЗИЦІЙ З ТИЛОРОНОМ

Summary: The results of structural and mechanical studies of hydrophilic ointment formulations with tilorone, which are differed by the ratio of macrogols (polyethylene oxides), are discussed in the article. The formulations were chosen based on the conducted physical-chemical and biopharmaceutical studies. Ranges of shear stress at different shear rates and temperatures were examined. It was found that tested ointments are structured disperse systems with thixotropic properties. Based on the comparative analysis of flow rheograms of the formulations, an optimal composition of ointment base that contains mixture of macrogol 400 and macrogol 4000 in the ratio 8:2 respectively was selected for thermogravimetric studies. Thermogravimetric characteristics of tilorone, menthol, tween 80 (polysorbate 80), and their compatibility with the base are shown. The obtained thermograms show similar thermal effects of ointment with tilorone and menthol, placebo base, active ingredients and excipients, indicating an absence of chemical interaction between active pharmaceutical ingredients and base. It was also revealed that introduction of active ingredients into the base and mixing of ingredients should be performed at the temperature below 35 °C.

Key words: herpes virus infection, tilorone, ointment, rheological studies, thermogravimetric studies.

Анотація: У статті представлені результати проведених структурно-механічних досліджень мазевих композицій з тилороном на гідрофільних основах з різним співвідношенням макроголів (поліетиленоксидів), склад яких був обраний на підставі попередньо проведених фізико-хімічних і біофармацевтичних досліджень. Визначені діапазони напруги зсуву при різних швидкостях деформації і температурних режимах. Встановлено, що досліджувані зразки мазей є структурованими дисперсними системами які мають тиксотропні властивості. На основі порівняльного аналізу реограм плинину модельних зразків для термогравіметричних досліджень обрано оптимальний склад мазевої основи з сумішшю поліетиленоксидів із ступенем полімеризації 400 та 4000 у співвідношенні 8:2 відповідно. Наведено результати термогравіметричних характеристик тилорону, ментолу, твіну-80, а також їх сумісність з мазевою основою. Отримані дериватограми вказують на подібний характер термічних ефектів мазі з тилороном і ментолом, основи-плацебо, діючих та допоміжних речовин, що свідчить про відсутність хімічної взаємодії між активними фармацевтичними інгредієнтами та компонентами мазевої основи. Встановлено, що введення діючих речовин в мазеву основу та перемішування інгредієнтів доцільно проводити при температурі нижче 35 °C.

Ключові слова: герпетична інфекція, тилорон, мазь, термогравіметричні та реологічні дослідження

Вступ

Герпесвірусні інфекції відносяться до найбільш поширених антропонозних інфекцій світу. За результатами досліджень різних науковців від 90% до 100% населення земної кулі є серопозитивним на вірус простого герпесу (ВПГ) [1, 2]. Захворюваність

на герпес в Україні, за попередніми даними, сягає 120-200 осіб на 10 тисяч населення, а в країнах СНД щорічний приріст хворих із герпетичною інфекцією (ГІ) становить майже 20 мільйонів осіб на рік [2]. У США більше 70-90% дорослого населення мають антитіла до ВПГ-1 та приблизно 22% до

ВПГ-2 [3]. На сьогоднішній день вивчено два механізми затримки репродукції вірусів герпесу – неспецифічний (здійснюється за допомогою інтерферонів (ІНФ)) і специфічний (імунний) системний захист [4, 5]. Результати біологічних досліджень механізмів реплікації ВПГ, а також взаємодії вірусів герпесу з чутливими клітинами дозволили створити ряд ефективних хімотерапевтичних засобів, що мають протигерпетичну активність. При лікуванні ГП застосовують ацикличні нуклеозиди (ацикловір, валацикловір і фамцикловір), інтерферони та індуктори інтерферогенезу [6]. В клінічній практиці ацикловір має репутацію безпечної засоби [7], але його низька біодоступність (20%) та комплаєнтність стали причиною розробки препаратів II покоління – валацикловіру та фамцикловіру [8], до яких також відмічається ріст резистентності збудника та високі показники рецидивування [9]. Утво-

рення ІНФ є вродженою реакцією організму на проникнення вірусів. ІНФ (насамперед α і β) пригнічують внутрішньоклітинне розмноження вірусів відразу ж після надходження їх до організму людини, за допомогою природних кілерів видаляють інфікований матеріал, оточують незаражені клітини і тим самим захищають їх від вірусної інвазії. Але для попередження розвитку інфекційного захворювання концентрації ІНФ, що виробляються за звичайних умов, недостатньо, тому однією із перспективних груп протівірусних препаратів є індуктори інтерферону [10]. До цієї групи лікарських засобів (ЛЗ) відноситься аміксин (міжнародна назва – тилорон, хімічна назва - дигідрохлорид 2,7-біс-[2-(діетиламіно)етокси]флуорен-9-он) (рис. 1), який характеризується широким спектром протівірусної активності, що стимулює синтез ІНФ в організмі людини [11].

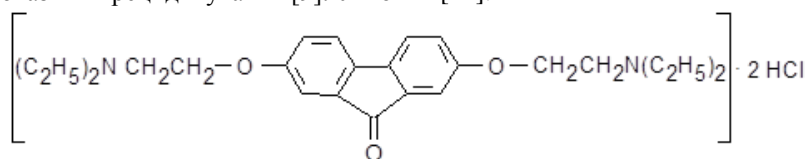


Рис. 1. Структурна формула тилорону (аміксину)

Тилорон широко застосовують для лікування вірусних захворювань, зокрема ГП. Механізм його протівірусної дії пов'язаний з інгібуванням трансляції вірус-специфічних білків в інфікованих клітинах, унаслідок чого пригнічується репродукція вірусів [12]. На фармацевтичному ринку України тилорон (аміксин) представлений лише у вигляді таблетованої форми [13]. Проте, при герпетичному ураженні шкіри та слизових оболонок для зменшення набряку, ексудації, болю та свербіння, прискорення загоювання ерозій, потрібна місцева терапія протівірусними ЛЗ [14]. Тому актуальним є розробка нового ЛЗ з тилороном у м'якій лікарській формі для нашкірного застосування, зокрема у формі мазі. На основі проведених нами фізико-хімічних і біофармацевтичних досліджень в якості носія мазі було обрано гідрофільну поліетиленоксидну основу [15,16].

Мазі належать до структурованих дисперсних систем із пластично-в'язко-пружними властивостями, які впливають на виробничі характеристики (диспергування, фасування), споживчі властивості (зовнішній вигляд, намазування на шкіру та слизові оболонки, адгезію, екструзію з туб), фармакокінетику і терапевтичну активність [17]. Ефективність м'яких ЛЗ залежить також від сумісності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) і допоміжних речовин та технології ЛЗ [17].

Метою дослідження було вивчення реологічних властивостей м'яких ЛЗ з тилороном та сумісності компонентів мазі в режимі підвищених температур.

Матеріали і методи дослідження. Об'єктом вивчення є модельні зразки мазі на поліетиленоксидній основі із різним співвідношенням поліетиленоксидів (ПЕО) (табл. 1) з тилороном та ментолом у кількостях 2% та 0,5% відповідно.

Таблиця 1

Співвідношення поліетиленоксидів в мазевих основах

№ зразка	Співвідношення поліетиленоксидів в мазевих основах, за масою		
	ПЕО-400	ПЕО-1500	ПЕО-4000
1	7	3	-*
2	8	-	2
3	7	-	3
4	9	-	1

Примітка:

* (-) - відсутність речовини в основі

До складу досліджуваних композицій також було введено пропіленгліколь (розчинник активних фармацевтичних інгредієнтів) та твін-80 (солубілізатор) – у кількостях 20% та 2% відповідно, які були визначені за даними попередньо проведених експериментальних досліджень.

В роботі використовували субстанції тилорон (аміксин) (ВАТ Сумісне українсько-бельгійське хімічне підприємство ІнтерХім, Україна) та ментол (Vaishali Pharmaceuticals, Індія), пропіленгліколь (PG USP/EP, DOW, Німеччина), твін 80 (Polysorbate 80, Sterling, Індія), ПЕО-400 (Carbowax PEG 400,

Dow Chemical, Німеччина), ПЕО-4000 (Carbowax PEG 4000, Dow Chemical, Німеччина), ПЕО-1450-1500 (Carbowax PEG 1450-1500, Dow Chemical, Німеччина).

Технологія модельних зразків мазі включала наступні стадії:

- підготовка і відважування активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин;
- сплавлення компонентів основи;
- розчинення діючих речовин;
- введення діючих речовин в розплавлену основу.

Реологічні дослідження. Дослідження структурно-механічних властивостей досліджуваних зразків мазей проводили за допомогою ротаційного віскозиметра «Rheotest -2» (Німеччина) з коаксіальними циліндрами в режимі контрольованої швидкості зсуву, яку вимірювали в діапазоні 3-1312 с⁻¹. Перед початком роботи вимірювальну ємкість ретельно протирали спиртоєфірною сумішшю та висушували. Кожен зразок мазі поміщали у ємкість зовнішнього нерухомого циліндра в результаті чого заповнювався «кліщовий» зазор коаксіальної циліндричної системи. Потім внутрішній циліндр приводили в обертання, а величину моменту визначали за відхиленням стрілки індикаторного приладу, показники якого пропорційні напрузі зсуву. Для кожної швидкості обертання циліндра за показами віскозиметра (α) розраховували значення дотичної напруги зсуву (τ) за формулою (1):

$$\tau = Z \cdot \alpha \cdot 0,1 \quad (1),$$

де Z - постійна циліндра (58,310⁻¹ Па/значення поділу шкали приладу);

τ - напруга зсуву, Па;

α - значення шкали, що відраховували на індикаторному приладі.

Динамічну в'язкість розраховували за формулою (2):

$$\eta = \tau / D\dot{\gamma} \quad (2),$$

де η - динамічна в'язкість, Па·с;

$D\dot{\gamma}$ - швидкість обертання циліндра, с⁻¹.

Для оцінки консистенції мазі будували реограми текучості в діапазоні швидкості зсуву від 3-1312 с⁻¹ при температурі 20° С (температура зберігання мазі): кожний зразок мазі поміщали у вимірювальну ємкість і після включення приладу поступово збільшували швидкість обертання циліндра, реєструючи показники індикаторного приладу на кожній швидкості (всього 12 швидкостей). Руйнування структури досліджуваних зразків проводили шляхом обертання циліндра у вимірювальному приладі на максимальній швидкості протягом 10 хвилин, після чого зупиняли обертання приладу на 10 хвилин, потім знову включали і реєстрували показники індикатора на кожній із дванадцяти швидкостей зсуву при їх зменшенні [18]. На основі отриманих даних розраховували напругу зсуву і будували реограми, які відображають залежність дотичної напруги зсуву від градієнта швидкості

зсуву та дозволяють зробити висновок про тип течії, наявність тиксотропних властивостей системи.

На сьогоднішній день І. М. Перцевим та спів-авторами експериментально встановлено реологічні оптимуми консистенції та намазування мазей, які визначають їх оптимальну консистенцію з погляду споживача. Для гідрофільних мазей реологічний оптимум консистенції характеризується статистичною межею текучості 45-160 Па, ефективною в'язкістю 0,34-108 Па·с у діапазоні швидкостей зсуву 1,5-1312 с⁻¹ при температурі 20° С. Реологічний оптимум намазування на шкірний покрив гідрофільних мазей оцінюють швидкостями зсуву 125-275 с⁻¹ та напругою зсуву 87-250 Па, яка розвивається при цих швидкостях [19,20].

Тому для більш повної оцінки споживчих властивостей (нанесення мазі на шкірний покрив) обраного з попереднього дослідження зразка мазі було проведено дослідження визначення напруги зсуву в діапазоні швидкостей 125-275 с⁻¹.

Методика визначення: зразок мазі (25 г) поміщали у мірний циліндр віскозиметра, термостатували при температурі 34±1° С (температура шкірних покривів), і проводили визначення напруги зсуву при швидкостях 145 та 243 с⁻¹. Для кожної швидкості зсуву брали окрему наважку мазі. Показання вимірювального пристрою віскозиметра реєстрували через 2-3 с після включення і через 15 с роботи приладу. За отриманими даними напруги зсуву будували обмежені реограми плинину та давали оцінку результатам дослідження [20].

Термогравіметричні дослідження. Визначення кінетичних параметрів ендотермічних чи екзотермічних процесів, що відбуваються із зміною маси, здійснювали за допомогою термогравіметричного аналізу (ТГА) і диференціального термічного аналізу (ДТА) активних фармацевтичних інгредієнтів, твіну-80 (полісорбату-80), мажевої основи, а також обраного за результатами попереднього дослідження зразка мазі на аналого-цифровому перетворювачі комп'ютеризованого дериватографа Q - 1500 системи Ф. Паулік, І. Паулік, Л. Ердей з платино-платинородієвою термопарою при нагріванні зразків в тиглях з кварцу від 18° С до 500° С в повітряному середовищі. Швидкість нагріву становила 5° С за хвилину. Еталоном служив прожарений при 1000° С алюмінію оксид кваліфікації "о.с.ч.". Вага зразків становила від 190 до 520 мг. Точність вимірювання: температури (t) ± 0,5° С; втрати маси (ТГ) ± 0,1; 0,2% (при 200 і 500 мг відповідно). Отримані данні графічно зафіксовано приладом у вигляді термограм, де крива ДТА - швидкість зміни температури зразка по відношенню до еталону, ТГ - зміна маси зразків від температури, DTG - швидкість зміни маси зразка від температури [21, 22].

Результати та їх обговорення

Реограми плинину зразків мазей з тилороном наведено на рис.2.

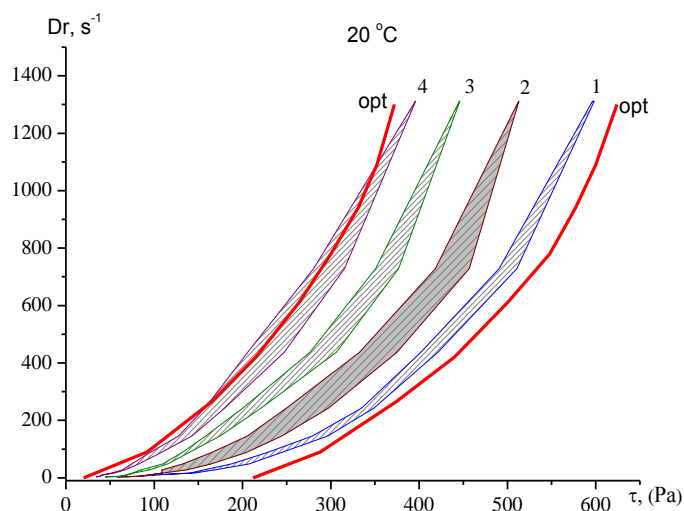


Рис. 2. Реограми плин у зразків мазей з тилороном на гідрофільній основі з різним співвідношенням поліетиленоксидів при температурі 20° С, де: 1 – зразок із співвідношенням ПЕО-400:ПЕО-4000 (7:3), 2 – зразок із співвідношенням ПЕО-400:ПЕО-4000 (8:2), 3 – зразок із співвідношенням ПЕО-400:ПЕО-1500 (7:3), 4 – зразок із співвідношенням ПЕО- 400:ПЕО-4000 (9:1), opt – межі оптимальності консистенції мазі

Як видно із рис.2, криві, які отримані в результаті дослідження реологічних властивостей зразків мазей за температури 20° С (передбачувана температура зберігання мазі) характеризуються спочатку досить різким, а потім більш плавним збільшенням напруження зсуву зі збільшенням швидкості деформації до величин повного руйнування системи. Під час спадання напруження зсуву в'язкість зразків мазей знову поступово зростає, але відновлення вихідної структури дещо запізнюється, хоча властивості композицій відновлюються повністю. Криві текучості досліджуваних зразків, крім композиції на мазевій основі 4, вкладаються в ділянку реологічного оптимуму для гідрофільних мазей. Також необхідно відмітити, що всі зразки мазей утворюють петлі гістерезису, які вказують на наявність тиксотропних властивостей [18,20]. Разом з тим ширина петель гістерезису неоднакова, збільшення їх площі спостерігається у ряді композицій мазі на основах 3>1>2, що говорить про посилення тиксотропних та позитивних екструзійних властивостей зразків [20].

Для більш повної оцінки структурно-механічних властивостей модельних зразків визначали межу текучості мазей (межу, вище якої система починає текти) [20]. Тому в подвійних логарифмічних координатах $\lg \tau_r - \lg D_r$ будували криві гістерезису тиксотропних зразків. Межу текучості зразків визначали методом екстраполяції на вісь $\lg \tau_r$. Аналіз ділянки залежності τ_r від D_r показав задовільне узгодження з моделлю Шведова-Бінгама [20]:

$$\tau_r = \tau_0 + a D_r, \quad (1)$$

де τ_0 – початкова напруження зсуву, тобто напруження, до якої прагне τ_r при $D_r \rightarrow 0$.

Оскільки графіки будували в подвійних логарифмічних координатах $\lg \tau_r - \lg D_r$, то в табл. 2 наведені прологарифмовані значення коефіцієнтів рівняння (1), розраховані за експериментальними даними до та після руйнування системи при температурі 20° С для кожного зразка окремо. Експериментальні дані були оброблені з використанням пакету програм обробки математичних та статистичних функцій, побудови графіків цих функцій «Origin Pro 8.0».

Таблиця 2

Прологарифмовані значення коефіцієнтів рівняння (1) при температурі 20° С до та після руйнування системи

Зразок мазі на основі	$\lg \tau_0$		$\lg a$	
	до руйнування системи	після руйнування системи	до руйнування системи	після руйнування системи
1	1,67696	1,62790	0,35484	0,37180
2	1,61420	1,61968	0,33469	0,35721
3	1,46513	1,47343	0,36329	0,37562
4	1,26630	1,28026	0,41268	0,38698

Для оцінки стабільності модельних композицій були розраховані показники міри руйнування структури в процесі незворотної деформації - показники механічної стабільності (МС). За літературними даними для мазей оптимальним є значення

МС = 1 [23]. Значення МС визначають за формулою (3):

$$МС = \frac{\tau_1}{\tau_2} \quad (3),$$

де τ_1 - величина межі міцності структури до руйнування, Па;

τ_2 - величина межі міцності структури після руйнування, Па;

МС - механічна стабільність.

Значення механічної стабільності при 20° С (табл. 3) були близькими до оптимальних у всіх досліджуваних зразках мазей, що свідчить про незначний ступінь руйнування їх структури під дією механічних чинників.

Таблиця 3

Показники МС досліджуваних зразків мазі при 20° С

Модельні композиції мазі на основі №	МС
1	1,120
2	0,987
3	0,981
4	0,968

Реограми плинущ досліджуваних зразків при температурі 34° С, які представлені на рис. 3, свідчать про те, що з підвищенням температури зменшується в'язкість систем та площа петель гістерезису,

але тиксотропні властивості систем при цьому зберігаються. Всі криві плинущ зразків мазі, крім композиції 4, входять в область реологічного оптимуму для гідрофільних мазей [20].

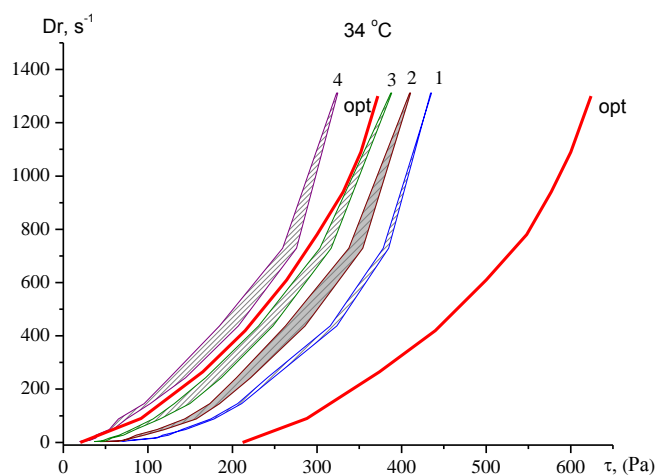


Рис. 3. Реограми плинущ зразків мазей з тилороном на гідрофільній основі з різним співвідношенням поліетиленоксидів при температурі 34° С, де: 1 – зразок із співвідношенням ПЕО-400:ПЕО-4000 (7:3), 2 – зразок із співвідношенням ПЕО-400:ПЕО-4000 (8:2), 3 – зразок із співвідношенням ПЕО-400:ПЕО-1500 (7:3), 4 – зразок із співвідношенням ПЕО-400:ПЕО-4000 (9:1), opt – межі оптимуму консистенції мазі

Враховуючи одержані результати, для подальшого дослідження оцінки намазуваності мазей на шкіру були обрані зразки мазей на основах 1, 2 та 3. Обмежені реограми плинущ модельних композицій в діапазоні швидкостей деформації 145-243 с⁻¹ (рис. 4) вказують на те, що в область реологічного

оптимуму намазування, яка обмежена площею багатокутника, вкладаються криві плинущ зразків мазі на основах 1 та 2 [20]. Це дає можливість передбачати здатність мазей добре намазуватись та рівномірно розподілятися на ураженій ділянці шкіри.

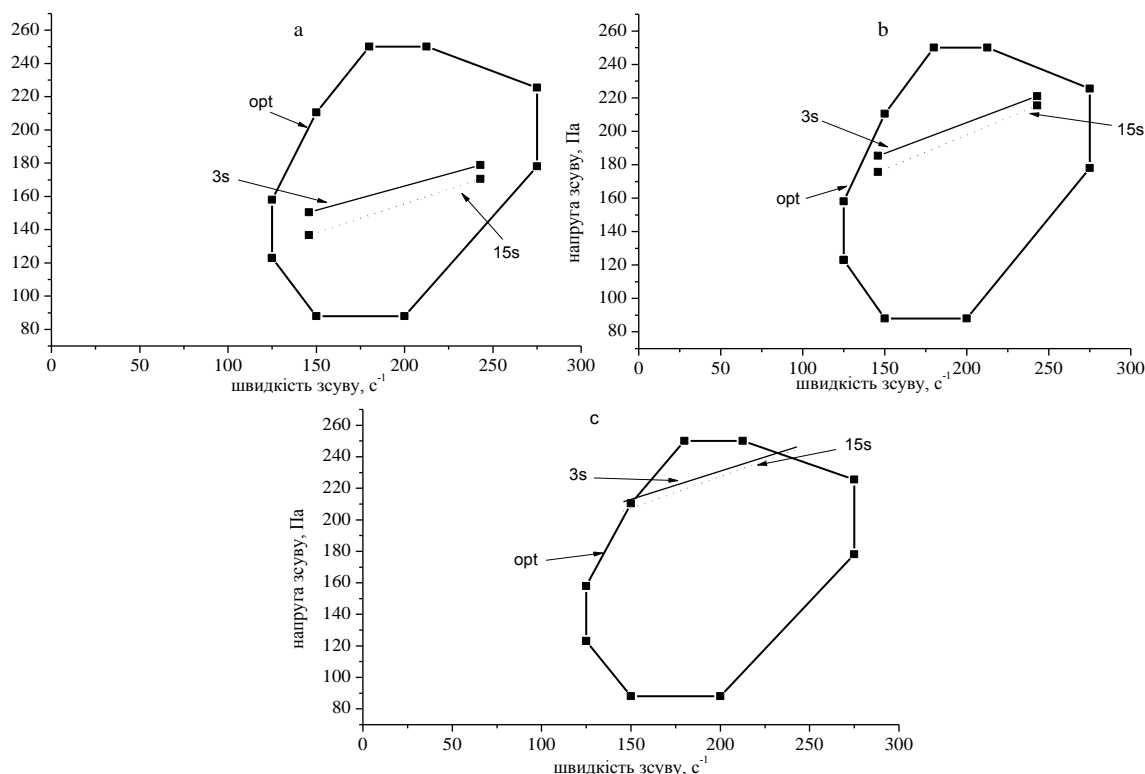


Рис. 4. Обмежені реограми плину мазі при температурі 34° С на основах 1 (а), 2 (б), 3 (с)
Примітка: opt – межі оптимуму намазування мазі при температурі 34° С.

При проведенні реологічних досліджень особливий інтерес представляє зміна структурно-механічних властивостей мазей в діапазоні швидкостей зсуву 3,0-5,4 c⁻¹, який відповідає в середньому швидкості рухів долоні при нанесенні м'яких ЛЗ на шкіру або слизові оболонки. На основі експериментальних даних за формулою (4) було розраховано коефіцієнти динамічного розрідження модельних зразків на основах 1, 2 та 3 при температурі 34° С (температура шкірного покриву) [23].

$$K_d = \frac{\eta_{3,0} - \eta_{5,4}}{\eta_{3,0}} \times 100 \quad (4),$$

де: K_d – коефіцієнт динамічного розрідження при $D_r = 3,0-5,4 \text{ c}^{-1}$, %;

$\eta_{3,0}$ – ефективна в'язкість при $D_r = 3,0 \text{ c}^{-1}$, Па·с;

$\eta_{5,4}$ – ефективна в'язкість при $D_r = 5,4 \text{ c}^{-1}$, Па·с.

Розраховані K_d для мазевих композицій 1, 2 та 3 склали 27,84%, 27,56% та 24,28% відповідно,

що кількісно підтверджує більш рівномірне розподілення модельних зразків на основах 1 та 2 під дією механічного розтирання.

Наступним етапом досліджень було вивчення впливу зміни концентрації тилорону на в'язкість мазевих композицій. Тилорон вводили в мазеві композиції в концентрації 1,5%, 2% та 2,5% (передбачуваний діапазон концентрації). В якості основи було обрано склад 2, оскільки результати попередніх досліджень вказують на те, що реопараметри цього складу були кращими за інші зразки.

Як видно з рис. 5, зміна вмісту діючої речовини не виявляє суттєвого впливу на зміну динамічної в'язкості системи.

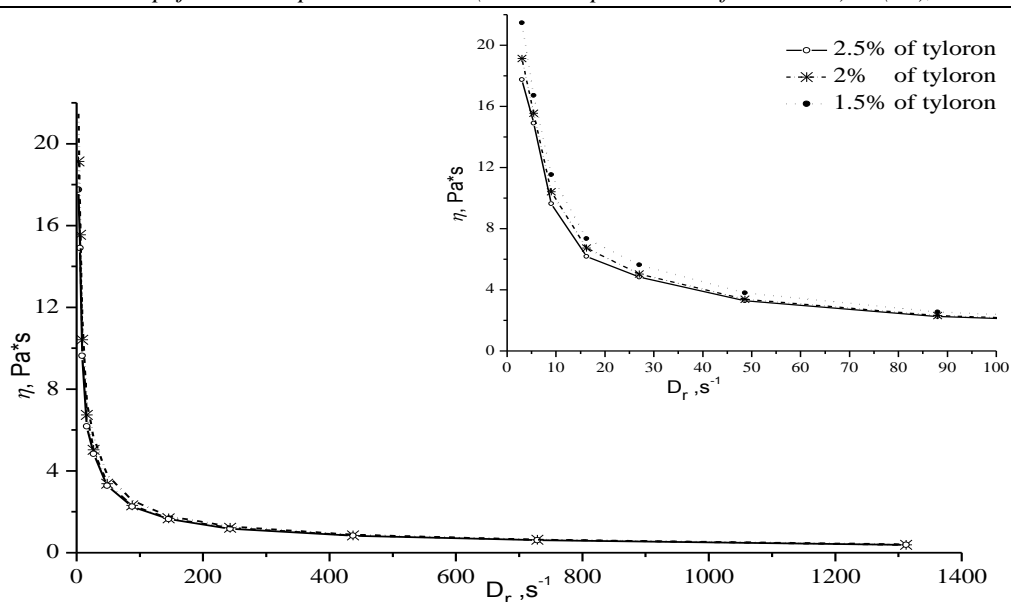


Рис. 5. Залежність динамічної в'язкості від швидкості зсуву мазі з різним вмістом тилорону при температурі 20° С

Термогравіметричні дослідження були проведені на модельній композиції маzewої основи із співвідношенням 8:2 ПЕО-400 і ПЕО-4000 відповідно та мазі з вмістом тилорону 2%.

Процес розкладу тилорону (рис. 6 а) відбувається з поглинанням енергії у дві стадії, про що свідчать два ендоефекти на термограмах: перша стадія

– плавлення з можливим початком розкладу зразку в інтервалі температур 222-230° С і друга стадія розкладу – в діапазоні 273 – 317° С, з максимальною швидкістю втрати маси при температурі 317° С.

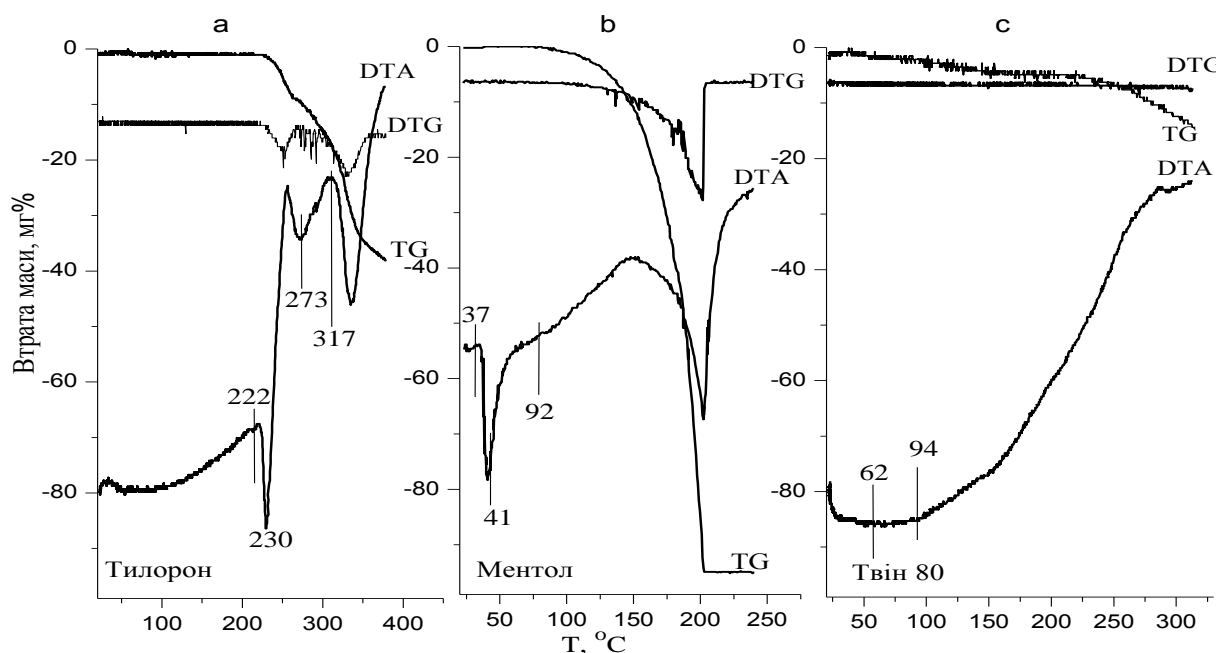


Рис. 6. Дериватограми тилорону (а), ментолу (b) та твіну-80 (с)

Зразок ментолу зберігає стабільність з повільним плавленням до 41°С (рис. 6 b), при температурі 93° С відмічається початок розкладу. При подальшому підвищенні температури швидкість процесів розкладу зростає і вже до 200° С зразок повністю втрачає свою масу.

На термограмі твіну-80 (рис. 6 с) не спостерігається яскраво виражених теплових ефектів. Відмічається його стабільність до 62° С з подальшим зменшенням маси на 1% при 95° С. В температурному діапазоні від 96° С до 270° С зразок втрачає 7% від своєї маси. І вже вище за 280° С втрата маси стає більш інтенсивною.

За літературними даними, показники термогравіметричного аналізу ПЕО-400, ПЕО-4000 та пропіленгліколю вказують на те, що ці речовини термостабільні і не піддаються розкладу при використанні загальноприйнятих термічних режимів виготовлення маzewої основи [24, 25].

До складу маzewої основи входять суміш поліетиленоксидів зі ступенем полімеризації 400 та 4000 у співвідношенні 8:2, пропіленгліколь, твін-80 та ментол.

Дериватограми мазі із вмістом тилорону 2% та маzewої основи (ПЕО-400:4000 - 8:2) наведено на рис.7.

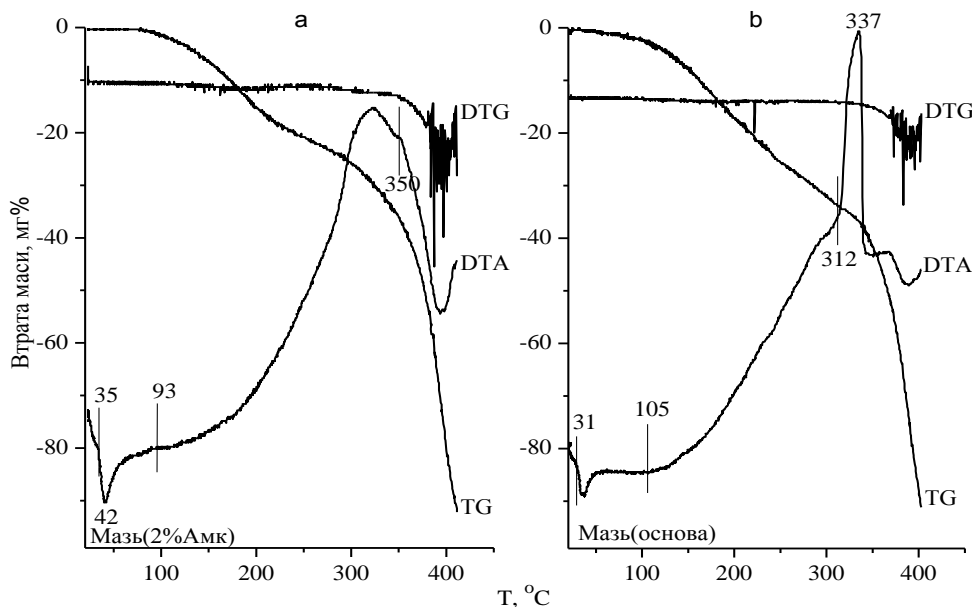


Рис. 7. Дериватограми мазі із вмістом тилорону 2% (а) та маzewої основи (ПЕО-400:4000 - 8:2) (б)

Плавлення маzewої основи (рис. 7 а) спостерігається в температурному інтервалі 31-35,4° С. Зразок маzewої основи зберігає свою стабільність з початком плавлення за 31-35° С, із невеликою втратою маси (~2,4%, що пов'язано з вмістом у складі маzewої основи ментолу та молекул води у складі твіну-80, ПЕО та пропіленгліколю) до 105° С. І до 312° С йде поступова втрата маси наважки в межах 31,4% від маси зразка із виділенням тепла. Потужний екзоефект в інтервалі 312 – 337° С можна пов'язати з розкладанням і окисненням вихідних компонентів, з подальшим, майже повним, вигоранням зразка.

За даними дериватограм процес плавлення мазі починається при 35° С (рис. 7 б). Зразок є стабільним до температури 93° С, із невеликою втратою його ваги. При нагріванні до 200° С зразок мазі втрачає 15% від своєї маси, з 200° С до 325° С спостерігається повільне розкладання з подальшим інтенсивним вигоранням при температурі 350° С.

Таким чином, дані термогравіметричного аналізу свідчать про те, що ментол зберігає свою стабільність і помірно плавиться при нагріванні до 42° С, тилорон стабільний при нагріванні до 220° С, твін-80 – до 62° С. Зразок мазі з тилороном починає плавитись в діапазоні температур 35-42° С.

Результати досліджень показали, що введення діючих речовин в маzewу основу та перемішування інгредієнтів потрібно проводити при температурі, яка не буде перевищувати 42° С. Дериватограми вказують на подібний характер термічних ефектів мазі з тилороном та ментолом, основи-плацебо, ді-

ючих та допоміжних речовин, що свідчить про відсутність хімічної взаємодії між АФІ та компонентами маzewої основи [24].

Висновки:

1. Вивчено реологічні характеристики модельних зразків мазей на гідрофільних основах з різним співвідношенням ПЕО-400 та ПЕО-4000. Встановлено, що консистентні властивості маzewої композиції на основі ПЕО-400:ПЕО-4000 у співвідношенні 8:2 є задовільними, оскільки криві напруги зсуву повністю вкладаються в межі реологічного оптимуму мазей на гідрофільних основах, обмежені реограми плинучості не виходять за межі області реологічного оптимуму намазування мазі, ширина петель гістерезису більша за інші зразки, що вказує на кращі тиксотропні та екструзійні властивості.

2. Встановлено, що зміна вмісту тилорону в діапазоні концентрацій від 1,5-2,5% у складі досліджуваних зразків мазі майже не впливає на зміну її консистентних властивостей.

3. За допомогою термогравіметричного аналізу доведено відсутність взаємодії АФІ та компонентів маzewої основи та встановлено оптимальні температурні режими їх введення.

Список літератури:

1. Okonko I.O. Seropositivity and determinants of immunoglobulin-G (IgG) antibodies against Herpes simplex virus (HSV) types -1 and -2 in pregnant women in Port Harcourt, Nigeria / I.O. Okonko, T.I. Cookey // African Health Sciences. – 2015. – №15 (3). – P. 737-747.

2. Калюжна Л.Д. Доцільність застосування протирецидивної терапії у хворих на генітальний герпес / Л.Д. Калюжна, К.О. Бардова // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2014. – №1 (44). – С.119-124.
3. Efficacy and tolerability assessment of a topical formulation containing copper sulfate and *Hypericum perforatum* in patients with herpes skin lesions: a comparative, randomized controlled trial / Amy Clewell, Matt Barnes, John R. Endres, et al // Journal of Drugs in Dermatology. – 2012. – №2 (2). – P. 209-215.
4. Samuel C. E. Antiviral actions of interferons / C. E. Samuel // Clin Microbiol Rev. – 2001. – №14 (4). – P.778–809.
5. Сучасні принципи діагностики та лікування герпетичної інфекції у дітей / І.І. Редько, Л.С. Овчаренко, О.П. Брант и др. // Современная педиатрия. – 2009. – № 5(27). – С. 18-20.
6. Harmenberg Johan. Prevention of Ulcerative Lesions by Episodic Treatment of Recurrent Herpes Labialis: A Literature Review / Johan Harmenberg, Bo Oberg, Spotswood Spruance // Acta Derm Venereol. – 2010. – № 90. – P.122–130.
7. Короленко В.В. Питання діагностики та лікування генітального герпесу на сучасному етапі / В.В. Короленко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – № 1 (36). – С. 85-91.
8. Генитальный герпес: современные проблемы и пути их решения / В.А. Аковбян, С.А. Мясюкова, Е.В. Владимирова и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – №1, Том 5. – С.4-18.
9. Survey of acyclovir-resistant herpes simplex virus in the Netherlands: prevalence and characterization / Růžena Stránská, Rob Schuurman, Elske Nienhuis, et al. // Journal of Clinical Virology. – 2005. – № 32 (1). – P. 7-18.
10. Андрейчин М.А. Современная комбинированная терапия герпетических инфекций / М.А. Андрейчин, Н.Г. Завиднюк // Международный медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 90-93.
11. Интерферониндуцирующая активность амиксина и его влияние на интерфероновый статус / С.С. Григорян, А.М. Иванова, Ш.Х. Ходжаев и др. // Вопр. вирусологии. – 1990. – №35 (1). – С. 61–64.
12. Генитальный герпес: современные проблемы и пути их решения / В. А. Аковбян, С. А. Мясюкова, Е. В. Владимирова и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – №1, Том 5. – С.4-18.
13. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.drlez.kiev.ua.
14. Spruance Spotswood L. Topical treatment of cutaneous herpes simplex virus infections / Spotswood L. Spruance, Donna J. Freeman // Antiviral Research. – 1990. – № 14(6). – P. 305-321.
15. Бабій О. В. Біофармацевтичні дослідження вивільнення тилорону із мазей на гідрофільних основах / О.В. Бабій, К.Ф. Ващенко // Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – №6. – С.12-18.
16. Бабій О. В. Дослідження осмотичної активності м'яких лікарських засобів з аміксином / О. В. Бабій, К. Ф. Ващенко // Український медичний альманах. – 2014. – Т.17, №1. – С.123-124.
17. Тихонов А.И. Биофармация: Учебник для студентов высших учебных заведений и фармацевтов / А.И. Тихонов, Т.Г. Ярных, И.А. Зупанец и др.; Под ред. А.И. Тихонова. – Харьков: Изд-во НфаУ: Золотые страницы, 2003. – 240 с.
18. Gulmurodov Isomiddin S. (2015). The study of rheological properties of the fatty ointment base for topical treatment of colds / Isomiddin S. Gulmurodov, Ievgenii V. Gladukh // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. – №7(10). – P. 788-796.
19. Аркуша А. А. Исследование структурно-механических свойств мазей с целью определения оптимума консистенции: автореф. дис. канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 «Технология лекарств и организация фармацевтического дела» / А.А. Аркуша. – Харьков, 1982. – 23 с.
20. Вивчення структурно-механічних властивостей поліетиленоксидних основ і мазі з гентаміцину сульфатом і димексидом / О. А. Рубан, М. А. Цейтлін, І. М. Перцев, та ін. // Вісник фармації. – 1997. – № 2 (16). – С. 26-29.
21. Thermal Analysis Applied to Verapamil Hydrochloride Characterization in Pharmaceutical Formulations / Maria Irene Yoshida, Elionai Cassiana Lima Gomes, Cristina Duarte Vianna Soares, et al. // Molecules. – 2010. – №15. – 2439-2452.
22. Cândida Maria Soares de Mendonça. Thermal compatibility between hydroquinone and retinoic acid in pharmaceutical formulations / Cândida Maria Soares de Mendonça, Igor Prado de Barros Lima, Cícero Flávio Soares Aragão, Ana Paula Barreto Gomes // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. – 2015. – №115 (3). – P. 2277-2285.
23. Изучение консистентных свойств интраназальной лекарственной формы амлодипина / Б.С. Бурлака, В.В. Гладышев, И.А. Бирюк, Фади Ал Зедан. // Запорожский мед. жур. – 2012. – №1. – С. 55 – 57.
24. Кучина Л.К. Термогравіметричні дослідження гелю назального з дилтіаземом / Л.К. Кучина, В.В. Гладышев, І.О. Пухальська // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – №3 (19). – С. 30–33.
25. Гладух Є. В. Визначення температурних режимів виробництва м'якої лікарської форми з цинковою сіллю кислоти гіалуринової та тіотриазоліном / Є.В. Гладух, Є.А. Безрукавий, Н.О. Ніколайчук // Український біофармацевтичний журнал. – 2010. – № 6. – С. 8-15.

Kukhtenko O.S.

Candidate of Pharmacy (PhD), associate professor, vice-rector for scientific and pedagogical (educative) work, National University of Pharmacy

Gladukh Ie.V.

Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Industrial Pharmacy National University of Pharmacy

Nemchenko A.S.

Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Organization and Economy of Pharmacy Department, National University of Pharmacy

Кухтенко О.С.

кандидат фармацевтичних наук, доцент, проректор з науково-педагогічної (виховної) роботи, Національний фармацевтичний університет

Гладух Є.В.

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри промислової фармації, Національний фармацевтичний університет

Немченко А.С.

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри організації та економіки фармації, Національний фармацевтичний університет

MARKETING STUDIES OF THE MODERN MARKET SEDATIVE MEDICINAL PRODUCTS МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ СУЧАСНОГО РИНКУ СЕДАТИВНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Summary: The pharmaceutical market of medicinal products of sedative action, N05C – hypnotics and sedatives and N05CM – other hypnotics and sedatives has been investigated. The drug market is characterized by a favorable environment for the introduction of the new proposed drug. The vast majority of assortment is formed by products in the form of capsules (26.4%) and tinctures (23.6%).

The proposed sedative drug «Sedosten» contains polyphenolic compounds, hydroxycinnamic acids, phenolic glycosides, flavonoids. The drug is introduced in several dosage forms, namely, tinctures and capsules.

Implementation in the manufacture of the medicinal product will be promising, taking into account the positive attitude of consumers to these dosage forms.

Key words: sedative medicinal products, nervous disorders, drug combinations, extract herbs.

Анотація: Досліджено фармацевтичний ринок лікарських препаратів седативної дії, групи N05C – снодійні та седативні препарати та N05CM – інші снодійні та седативні засоби. Ринок препаратів характеризується сприятливим середовищем для впровадження нового запропонованого препарату. Преважну більшість асортименту формують засоби у вигляді капсул (26,4%) та настоянок (23,6%).

Запропонований седативний препарат «Седостен» містить поліфенольні сполуки, гідроксикоричні кислоти, фенольні глікозиди, флавоноїди. Препарат впроваджується у декількох лікарських формах, а саме: настойки та капсули.

Впровадження у виробництво лікарського препарату буде перспективним з урахуванням позитивного відношення до даних лікарських форм з боку споживачів.

Ключові слова: седативні препарати, неврози, комбінований препарат, екстракт, рослинна сировина.

Постановка проблеми. В останні роки ослаблений екологією, стресами й хворобами організм із різноплановими метаболічними й регуляторними порушеннями не в змозі витримати полімедикаментозний тиск синтетичними лікарськими засобами.

Дуже часто ці порушення проявляються в різноманітних відхиленнях роботи нервової системи людини – це неврози, порушення сну й більш глибокі ураження центральної нервової системи (ЦНС).

Особливу увагу лікарів викликає нездатність людей, які страждають від тривожності та стресів, розслабитися навіть поза робочої обстановки, тому єдиним можливим шляхом для лікування даної категорії населення є застосування седативних лікарських засобів рослинного походження.

Створення високоефективних препаратів рослинного походження у вітчизняній фармацевтичній промисловості з метою підвищення ефективності

проведеного лікування й зниження його собівартості залишається актуальною проблемою.

Завдяки діючим речовинам, які входять до складу розроблюваного нами фітопрепарату під умовною назвою «Седостен» (комбінований екстракт коренів валеріани, трави кропиви собачої, сушплідь хмелю та коренів піону), а саме поліфенольні сполуки (галова кислота), гідроксикоричні кислоти, фенольні глікозиди, флавоноїди даний лікарський засіб (ЛЗ) пропонується застосовувати як седативний засіб [3].

Крім цього даний препарат пропонується у декількох лікарських формах, а саме: настояках та таблетках. Тому основні параметри які обмежують асортимент ЛЗ, який підлягає подальшому дослідженню, стали фармакотерапевтична характеристика препаратів та їх лікарська форма.

Мета дослідження. Маркетинговий аналіз оптового ринку лікарських засобів седативної дії з урахуванням конкурентоспроможності препарату.

Методи та матеріали. Аналіз асортименту препаратів проводився згідно з Державним реєстром лікарських засобів України та класифікаційною системою АТС (Anatomical Therapeutic Chemical). Об'єктами дослідження були засоби, що відносяться до групи N05C – снодійні та седативні препарати, а N05CM - інші снодійні та седативні засоби.

Як інформаційні джерела використовували Державний реєстр лікарських засобів України, Компендіум 2012-2016 рр. [4, 5].

Ретроспективний аналіз оптового ринку ЛЗ проводили в період 2012-2016 рр. Предметом дослідження були дані прайс-листів «Щотижневика Аптека», «Фарм-бюлетеня» та оптових операторів

фармацевтичного ринку «Оптима-фарм», «Бізнес центр фармація», «ВВС-ЛТД», «БАДМ». В аналізі використовувались різні статистичні методи, обробка інформації здійснювалася за допомогою спеціального програмного забезпечення (Microsoft Office Excel).

Результати досліджень. За даними Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України станом на грудень 2016 року, на вітчизняному ринку було зареєстровано 178 торговельних назви ЛЗ (з урахуванням форм випуску) з групи N05CM. [4].

Аналіз пропозицій за групою ЛЗ у період з 2012- 2016 рр. приведено на рис. 1.

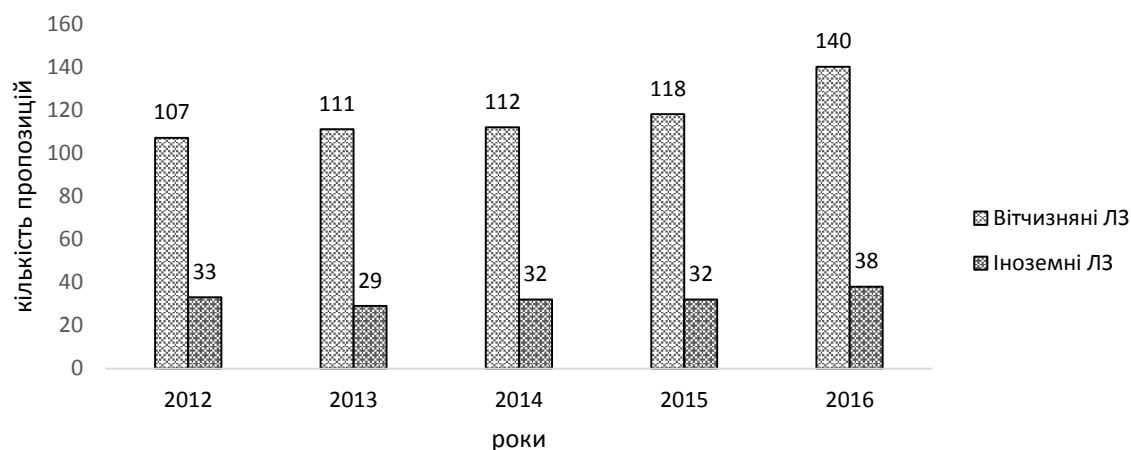


Рис. 1 Аналіз пропозицій за групою седативних лікарських засоби у період з 2012-2016 рр.

За досліджуваний період (2012-2016 рр.) на ринку седативних препаратів спостерігалось домінування вітчизняних виробників, що може вказувати на сприятливі умови розвитку ринку даної категорії ліків (рис. 1).

Аналіз за країнами виробниками препаратів з групи N05CM (інші снодійні та седативні засоби) встановив, що співвідношення вітчизняних компаній-виробників до іноземних становить

78,65% до 21,35%. Лідерами серед вітчизняних компаній-виробників стали такі компанії як: ЗАТ ФФ «Віола» – 17 найменування ЛЗ (з урахуванням форм випуску) та ПрАТ «Фітофарм» – 11 препаратів (рис. 2). В свою чергу розвиток вітчизняного виробництва седативних засобів є також позитивним фактором для розвитку препаратів даного сегменту ринку та вказує на широке застосування даної категорії препаратів серед населення країни.

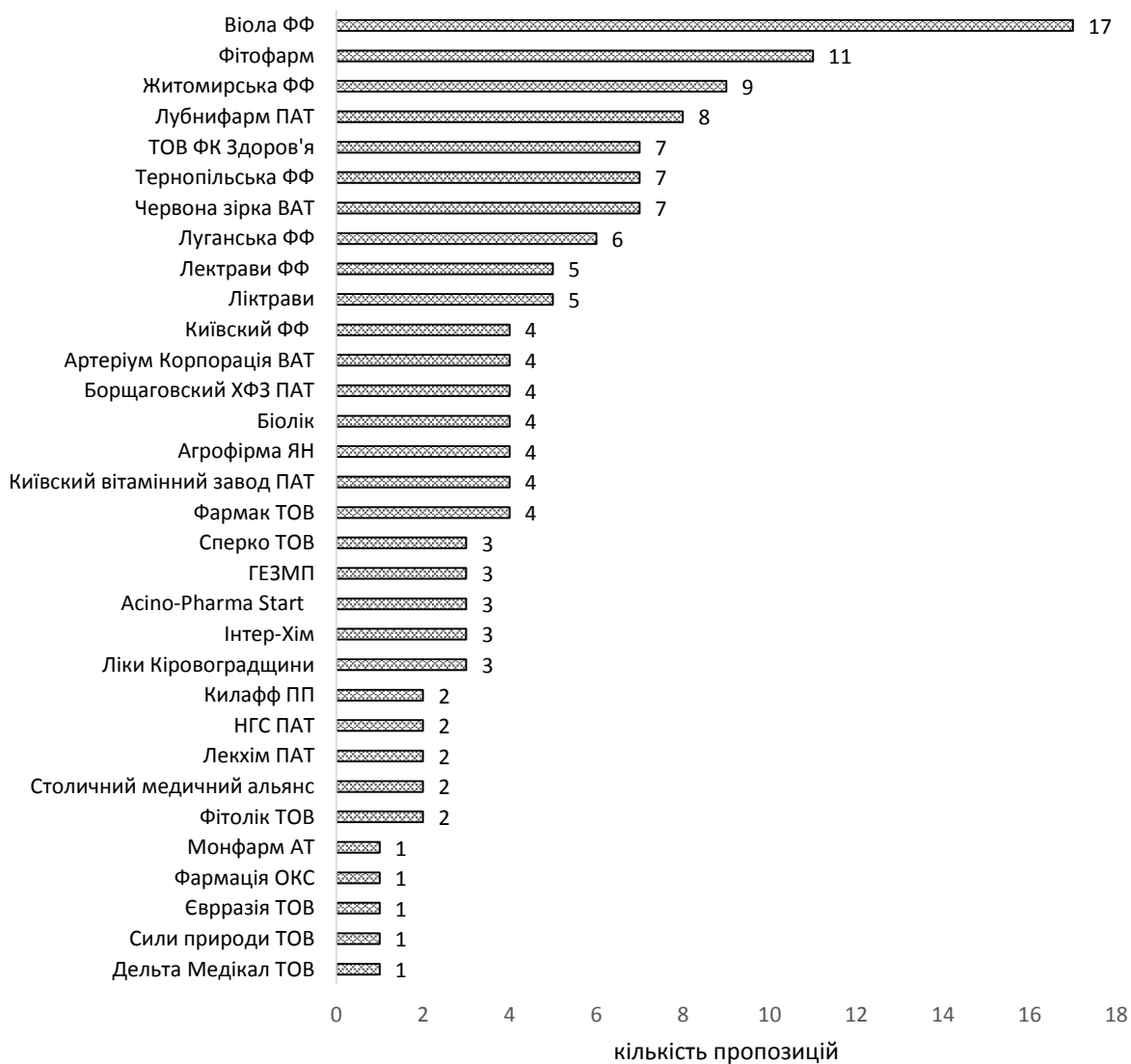


Рис. 2. Кількість пропозицій седативних ЛЗ за вітчизняними фірмами-виробниками (станом на грудень 2016 року)

Препарати седативної дії іноземного виробництва на вітчизняному ринку зареєстрували 18 фірм-виробників, серед них лідерами є: Sandoz (Швейцарія) – 7 торговельних назви ЛЗ, AlpenPharma AG

(Швейцарія), Teva (Ізраїль) та Omega Pharma (Бельгія) по 3 (рис. 3).

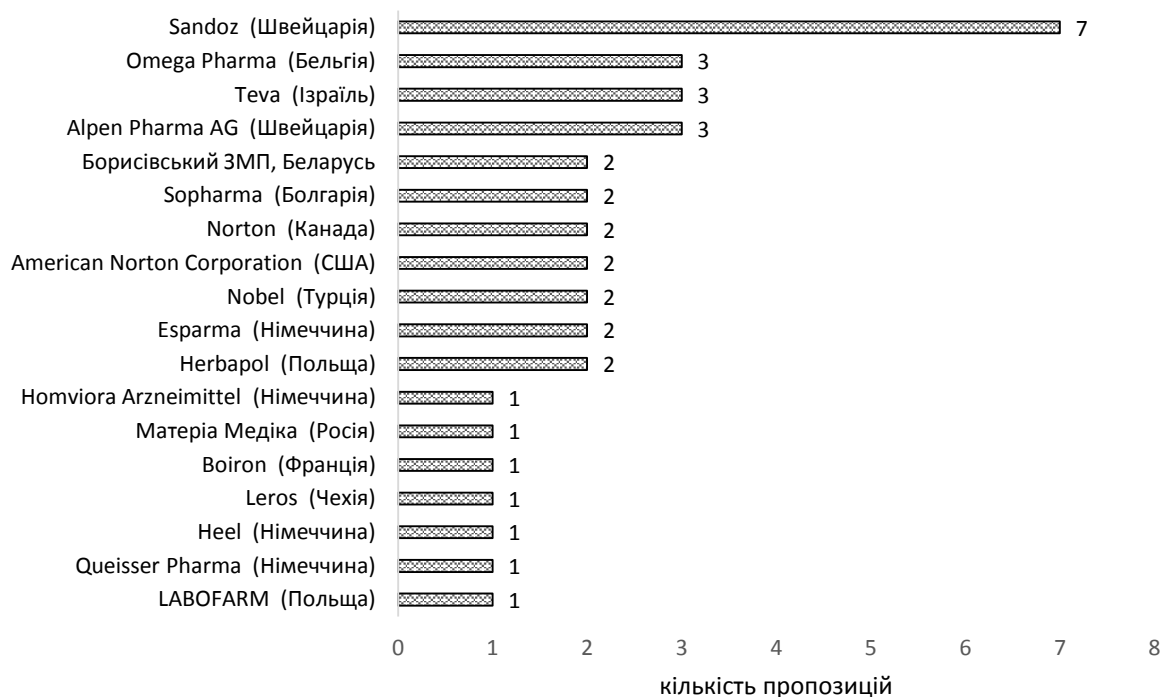


Рис. 3. Кількість пропозицій седативних ЛЗ за іноземними фірмами-виробниками (станом на грудень 2016 року)

Препарат, що впроваджується пропонується до застосування у рідкій (настойки) та твердій (капсули) лікарській формі, тому наступним етапом було проведення аналізу асортименту груп препаратів за формами випуску.

Аналіз за лікарськими формами препаратів седативної дії встановив, що переважну більшість асортименту формують засоби у вигляді капсул (26,4%) та настоянок (23,6%), що пов'язано зі зручністю застосування даної категорії ліків (рис. 4).

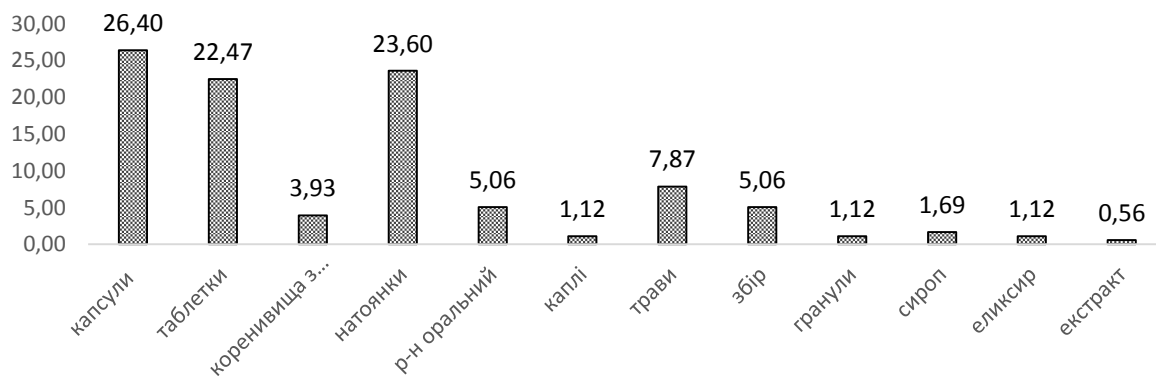


Рис. 4. Аналіз асортименту ЛЗ седативної дії за лікарськими формами

Серед асортименту препаратів седативної дії безумовними лідерами є ЛЗ у твердих формах випуску, а саме капсули, таблетки та гранули. Сумарна питома вага за твердими лікарськими формами у групі становить близько 50%.

Таким чином можна стверджувати, що впровадження у виробництво лікарського препарату у вигляді таблеток/капсул та настойки буде перспективним з урахуванням позитивного відношення до даних лікарських форм з боку споживачів.

Висновки

1. Ринок препаратів седативної дії характеризується сприятливим середовищем для впровадження запропонованого нами комбінованого рос-

линного препарату «Седостен» з точки зору доступності для споживачів.

2. За даними Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України станом на грудень 2016 року, на вітчизняному ринку було зареєстровано 178 торговельних назви ЛЗ (з урахуванням форм випуску) з групи N05CM.

3. Аналіз за країнами виробниками препаратів з групи N05CM. (інші снодійні та седативні засоби) встановив, що співвідношення вітчизняних компаній-виробників до іноземних становить 78,65 % до 21,35 %. В свою чергу розвиток вітчизняного виробництва седативних засобів є також позитив-

ним фактором для розвитку препаратів даного сегменту ринку та вказує на широке застосування даної категорії препаратів серед населення країни.

4. Аналіз за лікарськими формами препаратів седативної дії встановив, що переважну більшість асортименту формують засоби у вигляді твердих лікарських форм (таблеток/капсул) та настоек, що пов'язано зі зручністю застосування даної категорії ліків.

Список літертури

1. Європейська база даних статистичної інформації «Здоров'я для всіх» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/normdoc.html>.

2. Пилотный проект: итоги и выводы [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.apteka.ua/article/203063>.

3. Кухтенко О.С. Актуальність розробки препаратів седативної дії на основі рослинної сировини/ О.С.Кухтенко, Є.В. Гладух // Современные достижения фармацевтической технологии и биотехнологии: Матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Харків, 16-17 жовтня 2014 р.). – С. 183.

4. Державний реєстр лікарських засобів України. [Електронний ресурс]. - режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua/>.

5. Компендіум. [Електронний ресурс]. – режим доступу: <http://compendium.com.ua/>.

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

Asmat N.Azizova¹, Dilqam B.Tagiyev¹, Khudayar I.Gasanov², Omar Gulalov, Smid G.Gasimov²

¹*Azerbaijan National Academy of Sciences, Institute of Catalysis and Inorganic Chemistry named after acad. M.Nagiyev, Baku, Azerbaijan*

²*Azerbaijan Medicine University, Baku, Azerbaijan.*

THE POLYNUCLEAR COMPLEXES WITH SIMPLE AND MIXED LIGANDS OF PALLADIUM (II) WITH THIOALCOHOL AND THIOAMINE

The trinuclear complexes with simple and mixed ligands of palladium (II) with mercaptoethanol and mercaptoethylamine have been generated and their contents and structures investigated by numerous physicochemical methods. Mercaptoethanol (HSCH₂CH₂OH) is coordinated monodentally with just sulfur atom and forms pentacyclic metalchelate ring, where as mercaptoethylamine (HSCH₂CH₂NH₂) is coordinated monodentally as well as bidentally and forms identical ring (pentacyclic metalchelate). The sulfur atom of ligands plays a bridge role between metals in the trinuclear palladium complexes. The hydroxyl group of mercaptoethanol does not participate in the coordination.

Keywords: mercaptoethanol, mercaptoethylamine, palladium, trinuclear, metalchelate cycle, bridge, terminal.

The great interest in ligands containing sulfur hydroxyl, sulfur amine groups is related to their containing functional groups that belong to biological systems. In the other hand, it is possible to generate coordination compounds that are variously resistant with coordination sphere purposively synthesizing ligands with palladium salts [1].

As an investigating object, mercaptoethanol HSCH₂CH₂OH and mercaptoethylamine HSCH₂CH₂NH₂ ligands containing sulfur-oxygen, sulfur-nitrogen donor atoms have been taken. These ligands have universal effect and form very stable and soluble in water complex compounds that are able to solve some problems of the science, technology and medicine [2]. There are reference informations about biological activity of the complex compounds of the ligands and their some derivations containing sulfur, oxygen and nitrogen donor atoms [3]. In the proffered work trinuclear complexes with simple and mixed ligands have been synthesized with palladium and investigated. Complexes with simple and mixed ligands have been synthesized and studied comparatively considering that the polynuclear mixed complexes of palladium are technically and medically important.

EXPERIMENTAL PART

During experimentation 2-mercaptoethanol – HSCH₂CH₂OH and 2-mercaptoethylamine (mercamine) – HSCH₂CH₂NH₂ produced by “Ferak” and “Serva” companies, respectively, have been used without decontamination. The IR-spectra of the synthesized complexes and ligands were drawn in “Thermoscientific, Nicoltis 10” and “Bruker IFS-113V” spectrometers, in vaseline suspension, fluorinated oil and pill-shaped KBr (in spectrum diapason of 200-500, 400-4000 cm⁻¹). The electroconductivities of the complexes in aqueous or aqueous-alcohol solutions were measured by “KEL-1M2” conductometer at 25⁰C. Thermal resistance and reactions were investigated in “STA 449 F3 Yupiter” derivatograph of “NETZSCH” company heating 10⁰C in every minute. The element analysis of the synthesized complexes were carried out with “CHNSOE Carlo ERBA” analyzer.

Synthesis

of

[Pd₃(SCH₂CH₂OH)₄(NH₃)₂Cl₂]₂·2H₂O complex (I). 0,6025g (3,3981mmol) of PdCl₂ salt was dissolved in 25 mL of NH₄OH solution in compact flask regularly stirring at 60⁰C and filtered through a paper filter to remove partially reduced metallic palladium. 1,1649g (14,9193mmol) of ligands – mercaptoethanol 10% more than stoichiometric ratio was added to filtered hot (40⁰C) solution. Reaction mixture (pH=8,7) was continuously heated in compact flask for 3 hours at 60–70⁰C. The dark pink complex compound was formed from obtained same-coloured solution. The complete precipitation process proceeds for 2 days at 6⁰C. The precipitation was filtered and washed with cold water, alcohol and ester. The obtained substance first was dried at room temperature, then in vacuum over CaCl₂ till it got a stable weight. Yield was 1,2011g (46%).

For C₈H₃₀S₄N₂Cl₂O₆Pd₃ formula:

Pd – 41,88; S – 16,90; N – 3,72; Cl – 9,44; C – 12,69; H – 4,07 were found.

Pd – 41,53; S – 16,68; N – 3,64; Cl – 9,22; C – 12,50; H – 3,90 were calculated.

The compound dissolves well enough in hot water and alcohol.

Synthesis

of

[Pd₃(SCH₂CH₂NH₂)₂(SCH₂CH₂OH)₂(NH₃)₂Cl₂] **complex (II).** 0,3621g (0,5082 mmol) of [Pd₃(SCH₂CH₂NH₂)₄]Cl₂·H₂O complex compound obtained by known way [4] was taken and prepared suspension mixing in 15mL of hot NaOH solution. This suspension dissolved when reaction mixture was stirred at 50⁰C for 45 minutes and it changed into transparent solution. 0,1190g (1,5240mmol) of mercaptoethanol HSCH₂CH₂OH dissolved in 10mL water was added into reaction mixture, as a result of that light pink precipitation was formed. Reaction proceeded (pH=9,1) for 1,5 hours at 50⁰C. When precipitation process finished completely the compound was filtered and removed from solution and washed first with cold water, then with alcohol and ester. Obtained complex compound was dried in vacuum over CaCl₂ until it got a

stable weight. Yield was 0,3007g (81%). For $C_8H_{28}N_4S_4Cl_2O_2Pd_3$ formula:

Pd – 43,84; S – 17,73; N – 7,85; Cl – 9,91; C – 13,27; H – 4,01 were found.

Pd – 43,69; S – 17,57; N – 7,66; Cl – 9,70; C – 13,15; H – 3,83 were calculated.

The compound dissolves well enough in hot water and alcohol.

Synthesis

of $[Pd_3(SCH_2CH_2NH_2)_2(SCH_2CH_2OH)_2Cl_2]$ complex (III). 0,2117g (0,2897 mmol) of complex II was transferred into compact flask, 10mL of water and 15mL of 15% KOH solution added and regularly stirred for 2 hours at 60°C. Ultimately, the light pink colour of reaction mixture was changed into dark yellow (pH=9), then transparent solution filtered and evaporated at 60°C in water-bath until little volume. Obtained syrupy mass was treated with 50mL chloroform at first, then the excess amount of solvent dismissed, the yellowish compound precipitated in this step. Precipitation was filtered and washed with cold alcohol and ester. Formed compound was dried over $CaCl_2$ until a stable weight. Yield is 0,1836 (91%).

For $C_8H_{22}N_4S_2Cl_2O_2Pd_3$ formula:

Pd – 45,69; S – 18,51; N – 4,19; Cl – 10,88; C – 17,96; H – 3,26 were found.

Pd – 45,82; S – 18,43; N – 4,01; Cl – 10,70; C – 13,79; H – 3,15 were calculated.

This substance dissolves well in water and alcohol.

Analysis of the outcomes

Mercaptoethanol and mercaptoethylamine are soft hydroxides and contain not only OH and NH_2 groups, but also polar HS group has strong reaction ability. A sulfohydryl group differs bitterly from triol >S functional group with respect its reaction ability. Therefore, it can be presumed that complexes with simple and mixed ligands formed with palladium and ligands containing sulfohydryl group have different contents, structures, resistances and other properties.

The ratios, medium, solvents, temperature and other factors of synthesis are optimal. The high yield of pure complex compounds

$[Pd_3(SCH_2CH_2OH)_4(NH_3)_2Cl_2] \cdot 2H_2O$ (I),

$[Pd_3(SCH_2CH_2NH_2)_2(SCH_2CH_2OH)_2(NH_3)_2Cl_2]$

(II) and

$[Pd_3(SCH_2CH_2NH_2)_2(SCH_2CH_2OH)_2Cl_2]$ (III)

is acquired only under above-mentioned condition seriously supervising.

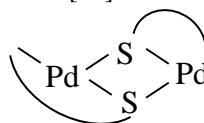
To get whole results about structures of complexes IR-spectra of the ligands and newly synthesized coordination compounds have been studied and assayed comparatively. SH functional groups belong to both ligands – mercaptoethanol and mercaptoethylamine are characterized by 2568 and 2562 cm^{-1} adsorption bands in IR-spectra, respectively. These adsorption bands are identical to reference materials [4,5] and any adsorption band pertaining to HS-group was not recorded in IR-spectra of all synthesized I–III complexes. And it implicitly indicates that HS group is deprotonated with central atom and forms ν_{Pd-S} valence bond. 288, 294 and 330 cm^{-1} adsorption bands were recorded within

200–400 cm^{-1} adsorption zone in IR-spectrum of complex I. First two adsorption bands ν_{Pd-S}^{koord} belong to bridge-shaped Pd–S valence bond. Other strong 330 cm^{-1} adsorption band belongs to $\nu_{Pd-Cl}^{ter.}$ terminal bond [6]. The first two adsorption bands from 284, 286, 290 and 292 cm^{-1} partially slid and clearly expressed in IR-spectrum of complex II and are close to above-mentioned adsorption bands belong to mercaptoethanol that forms valence bond in Pd-S bridge position, the other two bands belong to mercaptoethylamine Pd–S valence bond [7]. Other ledgeless 328 cm^{-1} adsorption band belongs to $\nu_{Pd-Cl}^{ter.}$ terminal valence bond.

When complex II is treated in alkaline medium ammonia is ejected from coordination sphere by amine group of mercaptoethylamine and as a result of that trinuclear metalchelate complex III is formed. In consequence of chelateformation the innercomplex electronic density distributed samely among atoms and the adsorption bands in IR-spectrum of complex appear clearly. Three slightly slipped adsorption bands – 262, 276 and 293 cm^{-1} – of Pd-S bond indicate innercomplex high spin splitting and low spin splitting, in other words destroying its flat plane structure. Three adsorption bands of palladium sulfur bridge

bond show that sulfur atom has pyramidal structure, and this makes its configuration “armchair-shaped” [8]. Expression of Me-S valence bond in bridge position with three adsorption bands indicates that complex has spin configuration. This case is known from reference source [9].

The complexed and complicated adsorption bands appear within 2400-3700 cm^{-1} adsorption zone in IR-spectra of complexes I-II, it means that these complexes have hydrogen bonds like $OH \dots Cl$ or $NH_2 \dots Cl$. On the other hand, the adsorption bands belonging to OH and NH_2 groups of the ligands were not expressed in IRS of the complexes. Such situation is often faced in references [10].



The high intensive $\delta_{(N-H)}$ adsorption bands observed in IR-spectra of complex I (II) probably belong to N-H deformative bond and Pd-N valence bond. The expressions demonstrating mentioned adsorption bands find place in reference [11].

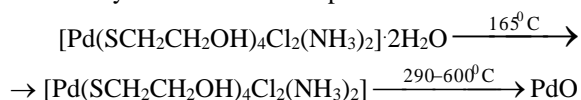
As a result of forming of pentacyclic metalchelate ring in bridge

form and of coordinating of mercaptoethylamine bidentally the Pd-N in terminal position is characterized by two – 371 and 382 cm^{-1} adsorption bands in IRS of valence bond unlike complexes I and II [12,13].

The hydrogen bonds existing between $NH \dots Cl$ and $H_2O \dots Cl$ in IR-spectra of complexes I-III stabilize the structures of the complexes, and this prompts structural changes not to happen in aqueous solution of the complexes.

The numerical values (40,52,47 $\Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$) of electroconductivities of all three complexes in 10^{-3}M aqueous and aqueous-alcohol solution demonstrate that these complexes are nonelectrolytes and the estimated formulas for them are correct.

Thermal decomposition of complexes I-III is different from each other depending on the ligand surroundings of central atom. Thus, the thermal decomposition of complex I takes place in two steps. In first step, in other words, at 165°C dehydration happens, the second step is ended with decomposition of complex without melting at 290°C . Complex II is decomposed at 270°C , III at 320°C without melting. The last product of thermolysis of all three complexes is PdO.



In complex III with mixed ligand mercaptoethylamine is coordinated bidentally and forms two symmetrical pentacyclic metalchelate ring, therefore it is decomposed in higher temperature than its analogues.

The antimicrobial properties of every complex have been learned comparatively. The complex I unlike other complexes indicates strong antimicrobial property. The microbial properties decrease according to I>II>III order.

Results

1. It has been demonstrated by modern physicochemical ways that newly synthesized complexes with simple and mixed ligands containing sulfur-oxygen, sulfur-nitrogen donor atom are trinuclear.

2. In complex I four mercaptoethanol molecules from sulfur atoms are coordinated monodentally with palladium in bridge position. In complex II mercaptoethanol and mercaptoethylamine are

coordinated monodentally and form coordination compounds with mixed ligand.

3. In complex III mercaptoethanol is coordinated monodentally, mercaptoethylamine is coordinated forming pentacyclic metalchelate ring, namely complex compounds with mixed ligands and mixed coordination.

References:

1. Weigert R.W., Offermanns H., Scherberich P. //Angew. Chem. Int. Ed. 1975. V.14. № 5. P.330–336.
2. Padlaha J., Podlanova J. //Inorg. Chem. Acta. 1971. V.5. №3. P.413–419.
3. Cervantes G., Cauber A., Moreno V. //J.Inorg. Biochem. 1991. V.43. №2–3. P. 607–610
4. Hasanov Kh.I., Fatullayeva S.S., Tagiyev D.B., Mirzai J.I. // J. Azerb. Chem. 1998. №3. P. 38–42.
5. Jocelyn P.C. Biochemistry of the SH group. New York. Academic press. 1977. 347 p.
6. Yefimenko I.A., Hasanov Kh.I., Gorbunova Y.Y. //Pres. RAN. 1992. T.326. №4. P. 654–660.
7. Fedorova O.V., Koryanova O.V., Rusinova G.L. // General Chemistry J. 2000. T.45. №10. P. 1654–1657.
8. Fink A., Faits P., Reklif K. Application of longwave IR-spectroscopy in chemistry, M.:Mir, 1973. p162.
9. Canty A.J., Minchin N.J., Skelton B.W., White A.H. //Dalton trans. 1986. № 10. P. 2205–2209
10. Weighardt K., Schoffman E., Nuber B., Weiss J. //Inorg. Chem. 1986. V. 25. №27. P. 4877–4882.
11. Newcome C.R., Kohli D.K., Fronzek F.D. //J.Amer. Chem. Soc. 1982. V.104. № 4. P. 994–998.
12. Larionov O.B. //Coordination chemistry. 1999. T.25. №4. P. 230–234.
13. Krilova L.F. //J. Inorganic Chemistry.1999. T.44. 31. P.68–71.

Kozlov V.V.

doctor of technical science, leading researcher,
Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis RAS

Godaev B.S.

graduate student
National University of Science and Technology MISiS

Korovushkin V.V.

doctor of geologo-mineralogical sciences, professor
National University of Science and Technology MISiS

Karpacheva G.P.

doctor of chemical science, professor,
Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis RAS

Vasil'ev A.A.

junior researcher,
Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis RAS

Durov N.M.

candidate of technical science, associate professor
National University of Science and Technology MISiS

Козлов Владимир Валентинович

доктор технических наук, ведущий научный сотрудник,
Институт нефтехимического синтеза им. А.В.Топчиева РАН

Годаев Баин Сергеевич

магистр
Национальный исследовательский технологический университет МИСиС

Коровушкин Владимир Васильевич

доктор геолого-минералогических наук, профессор,
Национальный исследовательский технологический университет МИСиС

Карпачева Галина Петровна

доктор химических наук, профессор,
Институт нефтехимического синтеза им. А.В.Топчиева РАН

Васильев Андрей Александрович

младший научный сотрудник,
Институт нефтехимического синтеза им. А.В.Топчиева РАН

Дуров Николай Михайлович

кандидат технических наук, доцент,
Национальный исследовательский технологический университет МИСиС

**ON THE SYNTHESIS OF Fe₃O₄/C NANOCOMPOSITE BASED ON FeCl₂·4H₂O AND
POLYACRYLONITRILE UNDER AIR HEAT TREATMENT
О СИНТЕЗЕ НАНОКОМПОЗИТА Fe₃O₄/C НА ОСНОВЕ ПОЛИАКРИЛОНИТРИЛА И FeCl₂·4H₂O
ПРИ ТЕРМООБРАБОТКЕ НА ВОЗДУХЕ**

Summary: The method of synthesizing Fe₃O₄/C nanocomposite under air heat treatment of a precursor based on polyacrylonitrile (PAN) and FeCl₂·4H₂O is developed. A catalytic property for FeCl₂·4H₂O under PAN carbonization is confirmed by using the IR spectroscopy and the differential scanning calorimetry (DSC). It is defined by the Mössbauer spectroscopy and the X-ray that Fe₃O₄ magnetite crystallines with about 10 nm are formed. They have crystalline chemical formula Fe³⁺[Fe²⁺_{0,919}Fe³⁺_{1,034}□_{0,017}]O₄ and are formed under the destruction iron carbonate and its complexes. FeCO₄ arises under carbonization of the precursor based on PAN and FeCl₂·4H₂O, where the complex between FeCl₂ and PAN is formed.

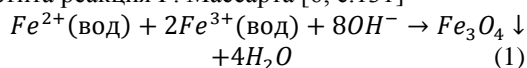
Key words: polyacrylonitrile, nanocomposite, carbonization, siderite, magnetite

Аннотация: Разработан метод синтеза нанокompозита Fe₃O₄/C путем термообработки на воздухе прекурсора на основе полиакрилонитрила (ПАН) и FeCl₂·4H₂O. С использованием методов ИК-спектроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) подтверждено каталитическое свойство FeCl₂·4H₂O при карбонизации ПАН. Методами мессбауэровской спектроскопии и рентгенофазового анализа (РФА) установлено, что образуются кристаллиты магнетита Fe₃O₄ с размером около 10 нм. Они имеют кристаллохимическую формулу Fe³⁺[Fe²⁺_{0,919}Fe³⁺_{1,034}□_{0,017}]O₄ и образуются при распаде карбоната железа и его комплексов. FeCO₄ возникает в процессе карбонизации прекурсора на основе ПАН и FeCl₂·4H₂O, где образуется комплекс между FeCl₂ и ПАН.

Ключевые слова: полиакрилонитрил, нанокompозит, карбонизация, магнетит, изомерный сдвиг

Постановка проблемы. Особое место среди металлоуглеродных материалов занимают наноконкомпозиты Fe_3O_4/C , представляющие собой наночастицы магнетита, иммобилизованные в углеродной матрице. Такие наноматериалы представляются перспективными для использования в системах магнитной записи и хранения информации [1, с.1682], в качестве сорбентов для очистки воды от тяжелых металлов [2, с.1] и эффективных катализаторов [3, с.82], при создании радиопоглощающих покрытий [4, с.1], в медицине в качестве контрастных агентов для магнитно-резонансной томографии и средств доставки терапевтических препаратов [5, с.167].

Анализ последних исследований и публикаций. Широко используется для синтеза наночастиц магнетита реакция Р. Массарта [6, с.131]



Контролируемый синтез наноконкомпозитов Fe_3O_4/C , включающий эту реакцию, с использованием прекурсора, содержащего ПАН, осуществить затруднительно, так как высокотемпературная стадия, необходимая для получения металлоуглеродного материала, приводит к увеличению размера частиц оксида железа и изменяет их состав.

Разработан способ получения наноконкомпозита Fe_3O_4/C на основе солей двух- и трехвалентного железа и ПАН [7, с.7]. На первой стадии из совместного раствора $FeCl_3$ и $FeSO_4$ ($Fe^{3+}/Fe^{2+}=2$) в условиях гидротермального синтеза с последующим выдерживанием в 0,2 М NaOH в течение 12 час. при 90 °С получают стержнеобразные частицы α -FeOОН. Затем готовят суспензию α -FeOОН в растворе ПАН в диметилформамиде (ДМФА) при перемешивании в течение 10 часов. Суспензию α -FeOОН/ПАН стабилизируют на воздухе при 250 °С в течение 2 час, после чего греют при 500, 600 или 700 °С в течение 8 час в атмосфере азота. Однако использование суспензии ограничивает возможность контролируемого синтеза наночастиц Fe_3O_4 .

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. В настоящее время не существует эффективного метода контролируемого синтеза наноконкомпозита Fe_3O_4/C из раствора ПАН и $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ при нагреве на воздухе.

Цель статьи. Разработка метода синтеза наноконкомпозита Fe_3O_4/C на основе ПАН и $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ при термообработке на воздухе и исследование механизма синтеза с использованием методов ИК-спектроскопии, ДСК, мессбауэровской спектроскопии и РФА.

Изложение основного материала. Экспериментальная часть. В работе использовали сополимеры акрилонитрила (С=93 мас.%), метилакрилата (С=5,7 мас.%) и 2-акриламид-2-метилпропансульфоната натрия (С=1,3 мас.%) с ММ = 80000 а.е.м. (ПАН), полученные в ОАО «Полимер» (г. Новополюк, Витебская обл.). Диметилформамид (ДМФА),

х.ч. (ООО «Компонент-Реактив») и $FeCl_2 \cdot 4H_2O$, х.ч. («Acros Organics») использовали без дополнительной очистки. Пленки ПАН получали из раствора ПАН в ДМФА (С(ПАН)=0,2 мас.%).

Получение конкомпозитов Fe_3O_4/C осуществляли следующим образом. Сначала готовили растворы на основе ПАН и $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ в ДМФА, где С(Fe) равны 10 и 20 мас.% от массы полимера, соответственно, и С(ПАН)=0,2 мас.%. В процессе сушки при 80 °С удаляли растворитель, и затем полученные пленки подвергали термической обработке на воздухе при 100, 120, 130, 140 и 400 °С в печи СНОЛ-1,6.2,5.1/9-ИУ. Таким образом, получали конкомпозиты Fe10/ПАН и Fe20/ПАН.

ИК-спектры регистрировали на спектрометре «Nicolet iS5» в диапазоне 600÷4000 cm^{-1} . Термодинамические параметры конкомпозитов исследовали методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) в интервале температур 40 ÷ 350 °С на установке Q20 (TA Instruments, США) со скоростью нагрева 10 °/мин при потоке N_2 , равным 50 мл/мин. Масса образцов составляла от 2 до 4 мг. Исследования методом мессбауэровской спектроскопии проводили на спектрометре Ms-1104 Em (НИИ Физики ЮФУ) с источником γ -излучения Co^{57} в матрице хрома при комнатной температуре. Математическая обработка спектров осуществлялась по программе «Univem Ms» (ЮФУ, Ростов-на-Дону). Рентгенофазовый анализ проводили при комнатной температуре на рентгеновском дифрактометре «Дифрей-401» (Россия) на $CrK\alpha$ -излучении с фокусировкой по Брегу-Брентано в диапазоне углов 2θ от 14 до 140°. По уширению дифракционных максимумов по методике Селиванова-Смыслова рассчитаны размеры кристаллитов [8, с.174].

Результаты и их обсуждение. На рис. 1 представлены ИК-спектры ПАН и конкомпозита Fe10/ПАН, термообработанных при 80 и 100 °С. В ИК-спектрах ПАН и конкомпозита Fe10/ПАН полоса $\nu = 2242 \text{ cm}^{-1}$ отвечает за валентные колебания нитрильной группы $C\equiv N$ (рис. 1, 2) [9, с.1427]. Полосы 2940 и 1452 cm^{-1} относятся, соответственно, к валентным и деформационным колебаниям связей –CH- и -CH₂- полимера. В ИК спектре ПАН присутствует полоса $\nu=1731 \text{ cm}^{-1}$, соответствующая колебаниям связи C=O метилакрилата (рис. 1, 2). ДМФА образует комплекс с полимером. В ИК спектрах пленок ПАН и Fe10/ПАН присутствует полоса $\nu = 1666 \text{ cm}^{-1}$, характеризующая валентные колебания амидной группы ДМФА [9, с.1427]. Сдвиг полосы в длинноволновую область спектра свидетельствует об образовании комплекса между ПАН и ДМФА. Присутствие растворителя подтверждается данными ДСК для ПАН и конкомпозита Fe10/ПАН. В диапазоне температур 40÷150 °С наблюдается эндотермический эффект, характеризующий удаление ДМФА из образцов (рис. 3).

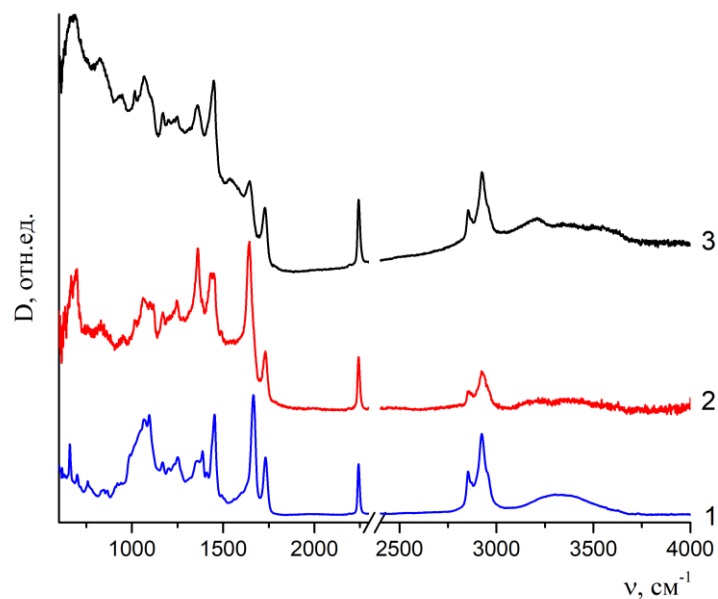


Рис. 1. ИК-спектры ПАН (1) и композита Fe10/ПАН (2, 3) после термической обработки при разных температурах, $^{\circ}\text{C}$: 1, 2- 80; 3 - 100.

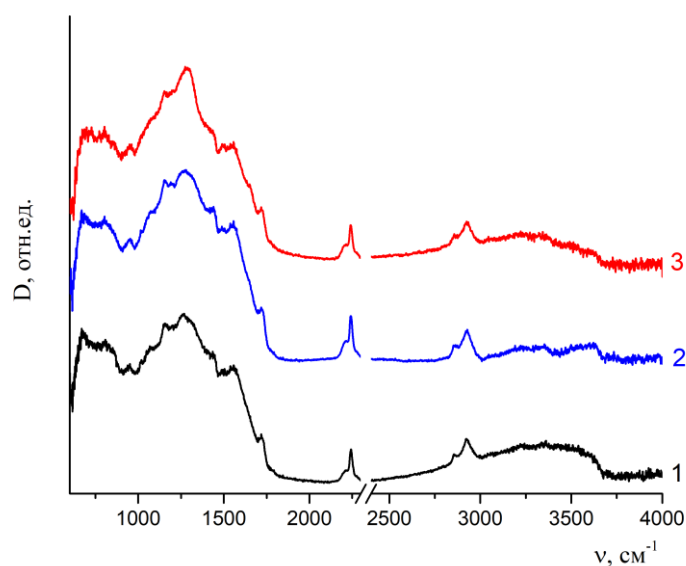


Рис. 2. ИК-спектры композита Fe10/ПАН после термической обработки при разных температурах, $^{\circ}\text{C}$: 1- 120; 2- 130; 3- 140.

В диапазоне температур $40 \div 150$ $^{\circ}\text{C}$ наблюдается эндотермический эффект, характеризующий удаление ДМФА из образцов (рис. 3). При увеличении температуры нагрева композита Fe10/ПАН от

80 до 100 $^{\circ}\text{C}$ эндотермический эффект значительно уменьшается (рис. 3, кривые 2 и 3). После нагревания композита Fe10/ПАН при 120 $^{\circ}\text{C}$ эндотермический эффект не наблюдается, что свидетельствует об удалении ДМФА из композита (рис. 3, кривая 4).

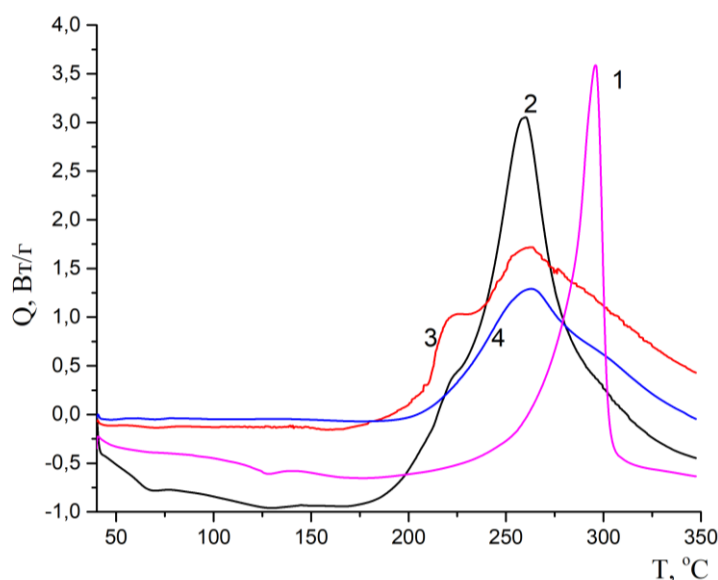


Рис. 3. Кривые ДСК для образцов ПАН (1) и композита Fe10/ПАН после термической обработке при разных температурах, °С: 2-80; 3-100; 4-120.

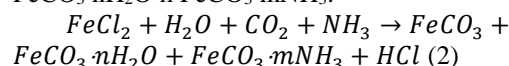
При этом в ИК спектрах композита исчезает полоса $\nu = 1666 \text{ см}^{-1}$, соответствующая колебаниям амидной группы ДМФА, подтверждая также удаление ДМФА (рис. 2, кривая 1). Присутствие растворителя ослабляет взаимодействие нитрильной группы с FeCl_2 (рис. 1) [10, с.2397]. После полного удаления ДМФА из композита Fe10/ПАН в ИК-спектрах возникает новая полоса $\nu = 2210 \text{ см}^{-1}$, которую можно отнести к $\text{C}\equiv\text{N}$ группам, комплексно связанным с Fe (рис. 2).

Увеличение температуры и присутствие $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ способствует росту подвижности атома водорода и его отрыву от третичного атома углерода. Миграция водорода к нитрильной группе приводит к образованию метилениминной группы, связанной водородной связью с нитрильной группой. Образование водородной связи способствует образованию цикла, сопровождающемуся миграцией атома водорода вдоль системы сопряженных связей $\text{C}=\text{N}$. Это проявляется появлением полосы поглощения в области $\nu = 1590 \text{ см}^{-1}$, отвечающей за формирование системы сопряженных связей $\text{C}=\text{N}$ и/или $\text{C}=\text{C}$, и уменьшением интенсивности поглощения нитрильных групп. При увеличении температуры нагрева выше 120°C происходит активная дегидратация композита вследствие удаления воды из $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ и возникновение FeCl_2 . В результате появляется широкая интенсивная полоса в области $3000 \div 3600 \text{ см}^{-1}$, которая относится к валентным колебаниям связей N-H и O-H, возникающих в результате гидролиза нитрильных групп ПАН (рис. 1, 2). Процесс дегидратации подтверждается эндотермическим эффектом в диапазоне от 40 до 150°C на кривой ДСК при нагреве композита Fe10/ПАН (рис. 3, кривая 2).

Образование системы сопряженных связей сопровождается экзотермическим эффектом на кри-

вых ДСК (рис. 3). Максимум экзотермического эффекта ($\Delta H = -375,9 \text{ Дж/г}$) для ПАН наблюдается при $296,2^\circ\text{C}$ (рис. 3, кривая 1). Ускоряющее действие FeCl_2 на процесс образования системы сопряженных связей выражено смещением температуры максимума экзотермического эффекта и изменением ΔH для комплекса Fe10/ПАН по сравнению с ПАН от $296,2$ до $260,1^\circ\text{C}$ и от $-375,9$ до $-635,1 \text{ Дж/г}$, соответственно (рис. 3, кривые 1 и 2). Увеличение температуры нагрева композита Fe10/ПАН от 80 до 120°C приводит к уменьшению экзотермического эффекта и изменению ΔH от $-635,1$ до $-295,6 \text{ Дж/г}$ (рис. 3, кривые 2, 3, 4), так как комплекс ДМФА с нитрильной группой ПАН модифицирует свойства полимера и способствует образованию сопряженной системы связей.

Исследование композитов Fe20/ПАН, синтезированных при 200 и 400°C , методом мессбауэровской спектроскопии показало присутствие карбоната железа и его комплексов $\text{FeCO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ и $\text{FeCO}_3 \cdot m\text{NH}_3$, где n и m могут изменяться от 0 до 2 (рис. 4, табл.). Ранее нами показано, что в процессе карбонизации ПАН на воздухе выделяются NH_3 , CO_2 и H_2O [11, с.45]. При взаимодействии FeCl_2 с выделяющимися газами образуются FeCO_3 , $\text{FeCO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ и $\text{FeCO}_3 \cdot m\text{NH}_3$:



Математическая обработка спектра образца композита, обработанного при 200°C (рис. 4, а), показала наилучшую сходимость модели и экспериментального спектра при варианте разложения на три дублета Д1 (Fe^{2+}), Д2 (Fe^{2+}) и Д3 (Fe^{3+}) [12, с.763]. Их параметры приведены в таблице. Компоненты спектров представляли собой дублеты от ионов Fe^{2+} и Fe^{3+} . В соответствии с изомерным химическим сдвигом дублеты Д1 и Д2 были отнесены к ионам Fe^{2+} , а дублет Д3 к ионам Fe^{3+} .

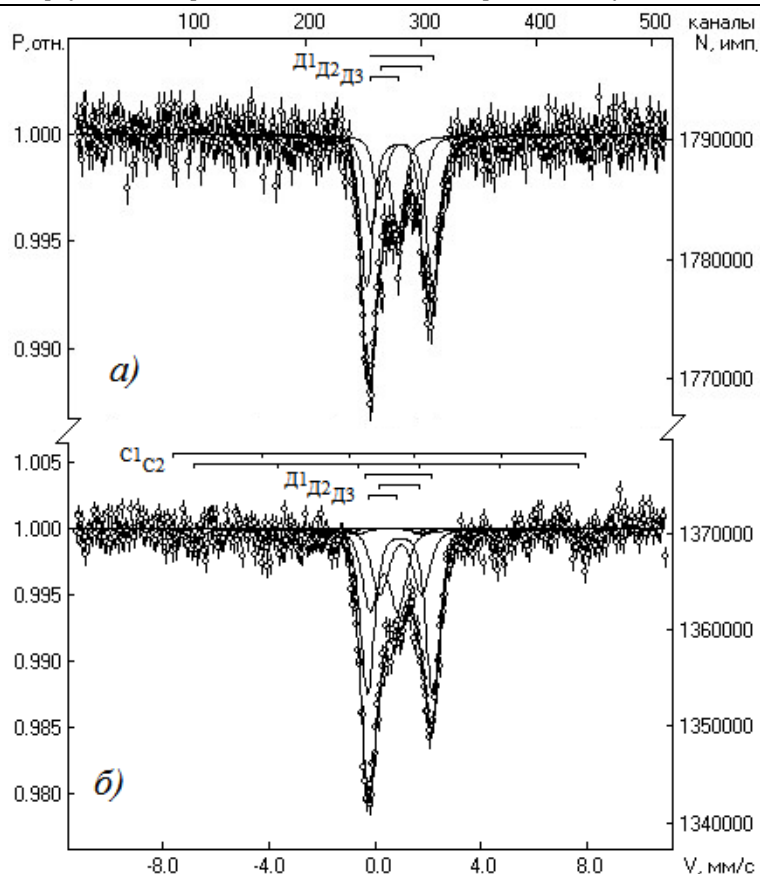


Рис. 4.

Мессбауэровские спектры композитов Fe₂₀/ПАН после термической обработки при 200 (а) и 400 °С (б)

Согласно ранее проведенным исследованиям, дублет Д1 можно отнести к FeCl₂·nH₂O и FeCl₂·mNH₃, где n и m могут изменяться от 0 до 2; дублет Д2 близок по квадрупольному расщеплению к комплексам, содержащим сидерит FeCO₃ [13, с.66] с заниженным значением изомерного химического сдвига, что может быть вследствие несовершенной его структуры и уменьшением степени

ионности связи. Дублет Д3 от ионов Fe³⁺ можно отнести к Fe₃O₄, который находится в суперпарамагнитном состоянии. Секстеты по параметрам принадлежат магнетиту Fe₃O₄, при этом секстет С1 обусловлен ионами Fe³⁺ в тетраэдрической позиции (А), а секстет С2 ионами Fe³⁺ и Fe²⁺, связанные электронным обменом в октаэдрической позиции (В).

Таблица

Параметры мессбауэровских спектров для композитов Fe₂₀/ПАН в зависимости от температуры синтеза

№ п/п	T, °С	Компоненты спектра	Изомерный сдвиг δ, мм/с	Квадрупольное расщепление Δ, мм/с	Магнитные поля H _{эфф} , кЭ	Площади компонент S, %	Ширина линии Γ, мм/с	Интерпретация
1	200	Д1(Fe ²⁺)	0,93	2,5	0	49,1	0,58	FeCl ₂ ·mH ₂ O, FeCl ₂ ·nNH ₃
		Д2(Fe ²⁺)	0,98	1,57	0	20,5	0,58	FeCO ₃ ·kH ₂ O, FeCO ₃ ·wNH ₃
		Д3(Fe ³⁺)	0,36	1,03	0	30,4	0,57	Fe ₃ O ₄ в суперпарамагнитном состоянии
2	400	С1(Fe ³⁺) _{IV}	0,28	-0,09	484	3,9	0,34	Fe ₃ O ₄
		С2(Fe ³⁺ +Fe ²⁺) _{VI}	0,53	-0,07	451	6,8	0,58	
		Д1(Fe ²⁺)	0,95	2,48	0	44,2	0,64	FeCl ₂ ·mH ₂ O, FeCl ₂ ·nNH ₃
		Д2(Fe ²⁺)	0,97	1,56	0	20,8	0,78	FeCO ₃ ·kH ₂ O, FeCO ₃ ·wNH ₃

Спектр образца композита, полученного после обработки при 400 °С (рис. 4, б), был разложен на два секстета $C1(Fe^{3+})_{IV}$ и $C2(Fe^{3+} + Fe^{2+})_{VI}$ и три дублета $D1(Fe^{2+})$, $D2(Fe^{2+})$ и $D3(Fe^{3+})$ (табл.). При этом отношение площадей S_A/S_B для стехиометрического магнетита находится в пределах $0,5 \div 0,53$, а отклонение этого отношения в большую, или в меньшую сторону свидетельствует об изоморфных замещениях ионов Fe или нестехиометрии магнетита.

Полученное соотношение S_A/S_B равно 0,57 указывает на то, что в октаэдрической позиции есть дефицит ионов Fe. Исходя из меньшей величины изомерного сдвига ионов Fe в В-позиции ($\delta=0,53$) по сравнению с этой величиной для чистого магнетита ($\delta=0,67$), можно сделать заключение, что имеется дефицит ионов Fe^{2+} . Используя методику [14, с.3], кристаллохимическая формула нестехиометрического магнетита может быть записана в виде: $Fe^{3+}[Fe^{2+}_{0,919}Fe^{3+}_{1,034}\square_{0,017}]O_4$.

С помощью метода рентгенофазового анализа подтверждено, что в композите Fe20/ПАН при 400

°С происходит синтез фазы магнетита Fe_3O_4 . На рентгенограмме (рис. 5) фиксируются пики отражения от двух наиболее интенсивных линий (311) и (440). Остальные плоскости отражения на рентгенограмме наблюдаются в виде гало, которые подтверждают правильность идентификации фазы. Размеры кристаллитов характеризуются средним размером около 10 нм. В области углов $2\theta \approx 39^\circ$ наблюдается аморфное гало соответствующее наиболее интенсивной линии графитоподобной фазы (002).

Параметры дублетов на спектрах (рис. 4, а, б), соответствующих соединениям $FeCl_2 \cdot nH_2O$, $FeCl_2 \cdot mNH_3$ ($D1(Fe^{2+})$; $FeCO_3 \cdot nH_2O$, $FeCO_3 \cdot mNH_3$ ($D2(Fe^{2+})$; и Fe_3O_4 ($D3(Fe^{3+})$) в суперпарамагнитном состоянии, идентичны дублетам в спектре образца, полученного при 200 °С. Анализ результатов фазового распределения показывает, что при увеличении температуры нагрева композита Fe20/ПАН от 200 до 400°С появляется фаза Fe_3O_4 , количество которой составляет 10,7% от суммарного содержания соединений железа (табл.).

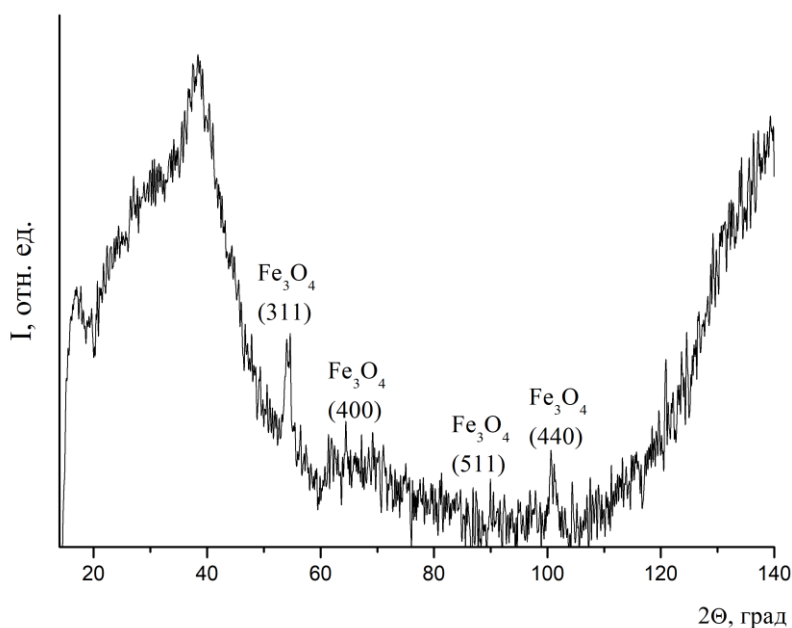
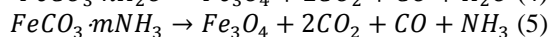
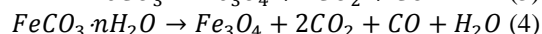
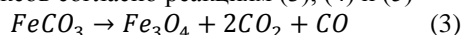


Рис. 5. Рентгенограмма композита Fe20/ПАН после 400 °С

При этом содержание Fe_3O_4 в суперпарамагнитном состоянии и общее содержание $FeCl_2 \cdot nH_2O$ и $FeCl_2 \cdot mNH_3$ уменьшилось на 6,1 и 4,9%, соответственно, а общее содержание $FeCO_3 \cdot nH_2O$ и $FeCO_3 \cdot mNH_3$ увеличилось на 0,3%. Эти изменения объясняются активацией карбонизации ПАН, которая способствует протеканию реакции (2) и расходованию $FeCl_2$. Образование наночастиц магнетита происходит за счет разложения карбоната железа и его комплексов согласно реакциям (3), (4) и (5)



Выводы и предложения. Таким образом, был разработан метод синтеза нанокompозита Fe_3O_4/C методом термообработки на воздухе композита $FeCl_2 \cdot 4H_2O/ПАН$.

С помощью ИК-спектроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) подтверждена каталитическая роль $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ для карбонизации ПАН.

Установлено с использованием мессбауэровской спектроскопии и РФА, что в процессе карбонизации исходного композита происходит образование комплексов, содержащих $FeCO_3$. При распаде этих комплексов при 400°С образуются кристаллиты магнетита Fe_3O_4 с размером около 10 нм и

кристаллохимической формулой
 $\text{Fe}^{3+}[\text{Fe}^{2+}_{0,919}\text{Fe}^{3+}_{1,034}\square_{0,017}]\text{O}_4$.

Благодарность. Работа выполнена при поддержке программы фундаментальных исследований Президиума РАН № 33 «Углеродная энергетика: химические аспекты»

Список литературы:

1. Billas M. L., Chatelain A., de Heer W. A. // *Science*. - 1994. - №265. - P.1682.
2. Malik H., Qureshi U. A., Muqet M. // *Environ Sci Pollut Res*. -2017.- P.1.
3. Li, Y.; Jia, F.; Li, Z. // *Chem. Eur. J*. -2013. - №19. -P.82.
4. Ting Zhanga, Daqing Huang, Ying Yang, Feiyu Kang, Jialin Gu. // *Materials Science and Engineering B*. -2013. -№178.- P.1.
5. Pankhurst Q.A., Connolly J, Jonesand S.K., Dobson J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. // *J. Phys. D: Appl Phys*. -2003. -№36. - R167.
6. R. Massart.// *IEEE Trans. Magn. Mater*. -1981. -№17. -P.131
7. Qianhui Wu, Rongfang Zhao, Xiue Zhang, Wenlong Li, Renhua Xu, Guowang Diao, Ming Chen. // *Journal of Power Sources*.- 2017. -№359.- P.7.
8. Селиванов В.Н., Смыслов Е.Ф. // *Кристаллография*. -1993. -Т. 38. -№ 3. -С. 174.
9. Г. Н. Бондаренко, М. Н. Ефимов, Л. М. Земцов, Г. П. Карпачева. // *ВМС*. -2009. -Т 51. -№ 8. - С.1427.
10. Young Jeon Kim, Chong Rae Park. // *Carbon*. -2005. -№43. -P. 2397.
11. В. В. Козлов, Г. П. Карпачева, В. С. Петров, Е. В. Лазовская, С. А. Павлов. // *Известия высших учебных заведений. Материалы электронной техники*. -2004. -№4. -С.45.
12. Menil F. // *J. Phys. and Chem. Solids*. -1985. - Vol. 46. -No 7. -P.763.
13. В.В.Коровушкин, С.А. Эпштейн, Н.М. Дуров, Н.Н. Добрякова. // *Горный журнал*. -2015. -№ 11. -С.66.
14. Коровушкин В.В. ЯГР-спектроскопия в практике геолого-минералогических работ. (Лабораторные и технологические исследования минерального сырья: Обзор) / М., АО «Геоинформмарк». -1993. -39 с.

#7 (35), 2018 część 1
Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe
(Warszawa, Polska)
Czasopismo jest zarejestrowane i publikowane w Polsce. W czasopiśmie publikowane są artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Czasopismo publikowane jest w języku polskim, angielskim, niemieckim i rosyjskim.

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej czasopisma.

Zespół redakcyjny

Redaktor naczelny - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

Rada naukowa

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Peter Clarkwood (University College London)

#7 (35), 2018 part 1
East European Scientific Journal
(Warsaw, Poland)
The journal is registered and published in Poland. The journal is registered and published in Poland. Articles in all spheres of sciences are published in the journal. Journal is published in **English, German, Polish and Russian.**

Articles are accepted till the 30th day of each month.

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the journal

Free access to the electronic version of journal

Editorial

Editor in chief - Adam Barczuk

Mikołaj Wiśniewski

Szymon Andrzejewski

Dominik Makowski

Paweł Lewandowski

The scientific council

Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)

Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Peter Cohan (Princeton University)

Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)

Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)

Kolub Frennen (University of Tübingen)

Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)

Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)

Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)

Dawid Kowalik (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)

Peter Clarkwood (University College London)

Igor Dzedzic (Polska Akademia Nauk)
Alexander Klimek (Polska Akademia Nauk)
Alexander Rogowski (Uniwersytet Jagielloński)
Kehan Schreiner(Hebrew University)
Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)
Anthony Maverick(Bar-Ilan University)
Mikołaj Żukowski (Uniwersytet Warszawski)
Mateusz Marszałek (Uniwersytet Jagielloński)
Szymon Matysiak (Polska Akademia Nauk)
Michał Niewiadomski (Instytut Stosunków Międzynarodowych)
Redaktor naczelny - Adam Barczuk

1000 kopii.

Wydrukowano w «Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warszawa, Polska»

Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe

Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001
Warszawa, Polska

E-mail: info@eesa-journal.com ,

<http://eesa-journal.com/>

Igor Dzedzic (Polska Akademia Nauk)
Alexander Klimek (Polska Akademia Nauk)
Alexander Rogowski (Uniwersytet Jagielloński)
Kehan Schreiner(Hebrew University)
Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)
Anthony Maverick(Bar-Ilan University)
Mikołaj Żukowski (Uniwersytet Warszawski)
Mateusz Marszałek (Uniwersytet Jagielloński)
Szymon Matysiak (Polska Akademia Nauk)
Michał Niewiadomski (Instytut Stosunków Międzynarodowych)
Editor in chief - Adam Barczuk

1000 copies.

Printed in the "Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw, Poland»

East European Scientific Journal

Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw,
Poland

E-mail: info@eesa-journal.com ,

<http://eesa-journal.com>