

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2007 Том XII №2

Науковий журнал Дніпропетровської державної медичної академії

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

Адреса редакції

49044, м. Дніпропетровськ
вул. Дзержинського, 9
редакція журналу
"Медичні перспективи"
Дніпропетровська державна
медична академія

Телефон/факс

(056) 370-96-38

Телефон

(0562) 31-22-78

E-mail

medpers@dma.dp.ua
www.dsma.dp.ua

Засновник
Дніпропетровська державна медична академія

Ресстраційне свідоцтво
серія КВ №1721 від 24.10.1995р.
Періодичність 4 рази на рік

Видається згідно з постановою вченої ради
Дніпропетровської державної медичної академії
(протокол № 12 від 21.06.2007р.)

Постановою президії ВАК України журнал
"Медичні перспективи" включено до переліку
видань, в яких можуть публікуватися основні
результати дисертаційних робіт
(Бюл. ВАК України №4, 1999р.)

Підписано до друку 21.06.2007р.
Формат 60x84/8. Друк офсетний.
Папір офсетний.
Умовн. друк. арк. 9,6
Зам. № 151. Тираж 500 примірників.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор

Г.В. ДЗЯК

Науковий редактор

О.В. ЛЮЛЬКО

Е.М. Білецька (відповідальний редактор),
К.Д. Дука, **В.О. Козлов** (куратор розділу
"Теоретична медицина"), **В.М. Лехан** (куратор
розділу "Профілактична медицина"),
О.Є. Лоскутов, **О.В. Люлько** (заступник
головного редактора), **І.С. Мащенко**,
Т.О. Перцева, **Л.В. Усенко** (куратор розділу
"Клінічна медицина")

Склад редакційної ради

В.В. Абрамов (Дніпропетровськ), **К.М. Амосова**
(Київ), **В.О. Бобров** (Київ), **І.М. Бондаренко**
(Дніпропетровськ), **О.З. Бразалук**
(Дніпропетровськ), **Л.А. Дзяк**
(Дніпропетровськ), **В.М. Коваленко** (Київ),
Г.М. Кременчуцький (Дніпропетровськ),
В.Й. Мамчур (Дніпропетровськ), **Е.Л. Насонов**
(Москва), **П.О. Неруш** (Дніпропетровськ), **Радд**
Полік (Великобританія), **В.О. Потапов**
(Дніпропетровськ), **А.М. Сердюк** (Київ),
Ю.М. Степанов (Дніпропетровськ),
І.М. Трахтенберг (Київ), **Ю.І. Фещенко** (Київ),
Тоні Хью Меррі (Великобританія),
М.Г. Шандала (Москва),
Л.Р. Шостакович-Корецька (Дніпропетровськ),
Х.-В. Шпрингорум (Німеччина),
К. Штайнбрюк (Німеччина),
Л.М. Юр'єва (Дніпропетровськ)

Літературні редактори **Т.А. Крищенко**,
І.М. Клименко

Комп'ютерний дизайн та оригінал-макет
Л.М. Григорчук

Макетування та друкування

виконано ВТК "Редактор" та "Друкар" ДДМА

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2007 Том XII №2

Науковий журнал Дніпропетровської державної медичної академії

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

ЗМІСТ

CONTENTS

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

THEORETICAL MEDICINE

Мамчур В.Й., Жилук В.І., Кравченко К.О., Журавель Н.В. Нейроантиоксидантна активність церебропротекторів при експериментальному ішемічному інсульті

4 **Mamchur V.I., Zhyliuk V.I., Kravchenko K.O., Zhuravel N.V.** Neuroantioxidant activity of cerebroprotectors in experimental ischemic insult

Риженко С.А., Вайнер К.П., Дробот О.В., Хейлик О.Г., Бойко Т.О., Прокоп'єва І.Ю., Шматко Г.П., Біленко Л.В., Медведенко Г.Д. Антагоністична активність пробіотиків по відношенню до N.meningitidis

7 **Ryzhenko S.A., Viner K.P., Drobot O.V., Kheilyk O.H., Boiko T.O., Prokopyeva I.Yu., Shmatko H.P., Bilenko L.V., Medvedenko H.D.** Antagonistic activity of probiotics in relation to N.meningitidis

Опришко В.І., Мамчур В.Й., Кравченко К.О. Новий комбінований препарат зі знеболюючою та спазмолітичною активністю

9 **Opryshko V.I., Mamchur V.I., Kravchenko K.O.** A new combined drug with analgetic and spasmolytic activity

Годован В.В., Зінковський В.Г., Жук О.В. Оцінка складності кінетичних моделей процесів розподілу похідних дифосфонатогерманатів на основі нового комбінованого підходу

14 **Hodovan V.V., Zin'kovskiy V.H., Zhuk O.V.** Assessment of complexity of kinetic models of distribution processes of diphosphonatogermanates derivatives, based on a new combined approach

Інджикулян А.А., Козлов С.В. Соматотипові особливості деяких морфометричних параметрів серця людини

22 **Indzhykulian A.A., Kozlov S.V.** Somatotypic peculiarities of some morphometric parameters of a human heart

Дзяк Г.В., Перцева Т.О., Науменко Л.Ю., Святенко Т.В. Виховна робота у вузі як засіб формування лікаря та громадянина

29 **Dzyak H.V., Pertseva T.O., Naumenko L.Yu., Svyatenko T.V.** Educational work at high school as a means of formation of physician and citizen

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

Риженко С.А., Кременчуцький Г.М., Бредихіна М.О., Дикленко Т.В., Дробот О.В., Степанський Д.О. Принципи конструювання рідких пробіотиків із мікроаерофілів

36 **Ryzhenko S.A., Kremenchuts'kyi H.M., Bredykhina M.O., Dyklenko T.V., Drobot O.V., Stepan'skyi D.O.** Principles of construction of liquid probiotics from microaerophils

Ярош О.О., Мамчур В.Й. Протисудомна активність ноотропних препаратів та їх комбінацій

40 **Yarosh O.O., Mamchur V.I.** Anticonvulsive activity of nootropic drugs and their combinations

Мунтян С.О., Лисунець П.Б., Бондаренко Ю.В., Задорожний Г.В., Шевченко В.Ю. Досвід використання малоінвазивних хірургічних втручань у лікуванні механічної жовтяниці доброякісної етіології

44 **Muntyan S.O., Lysunets' P.B., Bondarenko Yu.V., Zadorozhnyi H.V., Shevchenko V.Yu.** Experience of minimally-invasive surgical interventions usage in treatment of mechanical jaundice of benign etiology

Родинська Г.О. Клінічне значення показників гомеостазу для діагностики і прогнозування перебігу гострого білярного панкреатиту

48 **Rodyn'ska H.O.** Clinical significance of homeostasis findings for diagnosis and prediction of acute biliary pancreatitis course

Дроздова І.В., Мацуга О.М. Артеріальна гіпертензія та істерія: математичні моделі взаємозв'язків

52 **Drozдова I.V., Matsuha O.M.** Arterial hypertension and hysteria: mathematic models of interrelations

Кутувий М.О. Оцінка ефективності раннього зондового харчування в лікуванні тяжких форм гострого панкреатиту

63 **Kutovyi M.O.** Assessment of early enteric feeding efficacy in treatment of severe forms of acute pancreatitis

Сидорчук Л.П. Вплив лікування на фібринолітичну систему у хворих із есенційною гіпертензією, взаємозв'язок із поліморфізмом генів

67 **Sydorchuk L.P.** Impact of treatment on fibrinolytic system in essential hypertension patients, interrelation with genes polymorphism

Готько Є.С. Прогностичне значення статусу регіонарних лімфатичних вузлів у хворих на рак грудної залози чоловіків

74 **Hot'ko Eu.S.** Prognostic significance of status of regional lymphatic nodes in patients with male breast cancer

Новожилова І.О. Вперше діагностований на автопсії туберкульоз легенів

79 **Novozhylova I.O.** First diagnosed in autopsy pulmonary tuberculosis

Македонський І.О. Економічні аспекти лікування аноректальних вад

82 **Makedon'sky I.O.** Economic aspects of anorectal abnormalities treatment

Дячук А.М. Клініко-психопатологічні особливості осіб із розладами особистості та агресивною поведінкою

87 **Dyachuk A.M.** Clinical-psychopathologic peculiarities of the persons with personality disorders and aggressive behavior

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2007 Том XII №2

Науковий журнал Дніпропетровської державної медичної академії

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

- | | | |
|---|-----|--|
| Носов С.Г. Ремісії при епілептичних психозах: клініко-патогенетичні закономірності формування | 91 | Nosov S.H. Remissions in epileptic psychoses: clinical-pathogenetic regularities of formation |
| Майкова Т.В., Потапова Т.М. Особливості клінічних проявів та фактори ризику розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в поєднанні з хронічними обструктивними захворюваннями легень | 97 | Maikova T.V., Potapova T.M. Peculiarities of clinical manifestations and risk factors of gastroesophageal reflux disease development combined with chronic obstructive pulmonary disease |
| Білоокій В.В., Роговий Ю.Є. Кореляційний аналіз взаємозв'язків між чинниками клітинного та гуморального імунітету за умов II ступеня тяжкості жовчного перитоніту | 102 | Bilookyi V.V., Rohovyi Yu.Eu. Correlation analysis of interrelations between factors of cellular and humoral immunity in conditions of II severity degree of biliary peritonitis |
| Фетісова В.В. Функціональний стан дихальної системи висококваліфікованих плавців після перенесених гострих респіраторних захворювань | 107 | Fetisova V.V. Functional state of respiratory system of highly qualified swimmers after past acute respiratory diseases |
| Бондаренко І.М., Коссе В.А., Суховерша О.А., Завізіон В.Ф. Роль α -інтерферону у комплексному лікуванні раку легень та молочної залози | 113 | Bondarenko I.M., Kosse V.A., Sukhoversha O.A., Zavizion V.F. Role of α -interferon in a complex treatment of lung cancer and breast cancer |
| Пелех Н.В., Сичов О.С., Фролов О.І., Чередниченко М.З., Педько В.М. Порівняльна оцінка ефективності та безпечності різних режимів антитромботичної терапії у комплексному лікуванні персистоючої форми фібриляції передсердь | 118 | Pelekh N.V., Sychov O.S., Frolov O.I., Cherednychenko M.Z., Ped'ko V.M. Comparative assessment of efficacy and safety of different regimens of antitrombotic therapy in a complex treatment of persisting form of arterial fibrillation |
| ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА | | PREVENTIVE MEDICINE |
| Турос О.І. До питання моніторингу атмосферного повітря за вмістом дрібнодисперсного пилу | 127 | Turos O.I. On the question of atmospheric air monitoring as for particulate matter dust |
| Моргачева В.І., Кондакова Л.Г., Дзыгал Н.Д., Шевченко І.В. Гігієнічна оцінка умовий труда и выпускаемой продукции на предприятиях обувной промышленности | 130 | Morhacheva V.I., Kondakova L.H., Dzyhal N.D., Shevchenko I.V. Hygienic assessment of working conditions and output at boot and shoe industry enterprises |
| Тітов Г.І. Сучасний стан проблеми здоров'я населення та здійснення профілактичних заходів, у тому числі стосовно військовослужбовців | 140 | Titov H.I. Modern state of problem concerning population's health and execution of preventive measures, including servicemen |
| Щудро С.А. Закономірності хронодинаміки розумової працездатності старшокласників протягом учбового року | 147 | Sheudro S.A. Regularities of chronodynamics of ability to brainwork of the senior pupils during academic year |
| СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА | | SOCIAL MEDICINE |
| Мунтян С.О., Капшук О.Г., Кишковський Є.І. Перспективи добровільного медичного страхування на залізничному транспорті | 152 | Muntyan S.O., Kapshuk O.H., Kyshkov'skyi Eu.I. Perspectives of voluntary medical insurance at railway transport |
| Зюков О.Л. Стан та використання регіонального ліжкового фонду для організації радикального протипухлинного лікування | 155 | Zyukov O.L. State and usage of regional bed fund for organization of radical antitumor treatment |
| НАШІ ЮВІЛЯРИ | | OUR HEROES OF THE DAY |
| Професор О.М. Клігуненко
(до 60-річчя від дня народження) | 161 | Professor O.M. Klihunenکو
(to her 60-th year birthday) |
| СТОРІНКИ ІСТОРІЇ | | PAGES OF HISTORY |
| Лоскутов О.Є., Кондрашов А.М. Професор Смирнова Лідія Олексіївна (до 100-річчя від дня народження) | 163 | Loskutov O.Eu., Kondrashov A.M. Professor Smirnova Lidiya Olexiivna (to her centenary jubilee) |

УДК 616.831-005.1.4: 678.048:615.217.3-092.9

**В.Й. Мамчур,
В.І. Жилюк,
К.О. Кравченко,
Н.В. Журавель**

НЕЙРОАНТИОКСИДАНТНА АКТИВНІСТЬ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра фармакології, клінічної фармакології та технології ліків
(зав. - д.мед.н., проф. В.Й. Мамчур)

Ключові слова:

експериментальний ішемічний
інсульт, антиоксидантна
система, церебропротектори

Key words: *experimental ischemic
stroke, antioxidant system,
cerebroprotectors*

Резюме. В статті розглядається характер біохімічних процесів при ішемії головного мозку в експерименті. У лабораторних тварин (білих крыс) вироблялось моделювання ішемічного інсульту шляхом односторонньої перев'язки загальної сонної артерії. Експериментальна ішемія супроводжувалась розвитком «оксидативного стресу» і приводила до гіперпродукції основних продуктів вільнорадикального окислення на фоні угнетення антиоксидантної системи захисту. Вивчалось вплив пірацетаму, білобіла, вінпоцетину, фезаму, тіотриазоліну та тіоцетаму в різних дозових режимах на показники антиоксидантної системи. Курсове призначення церебропротекторів різних груп приводило до зменшення активності реакції вільнорадикального окислення і супроводжувалось певною ступенем активації антиоксидантної системи. Приведена порівняльна характеристика дії досліджуваних препаратів при даній патології.

Summary. In the article character of biochemical processes in experimental cerebral ischemia is examined. In laboratory animals (white rats) ischemic stroke was modelled by one-sided bandaging of general carotid. Experimental ischemia was accompanied by development of «oxidant stress» and resulted in the hyperproduction of basic products of free-radical oxidization on a background of suppression of the antioxidant defence system. Influence of piracetame, bilobil, vinpocetine, phezame, tiotriazoline and tiocetame on the indices of antioxidant system in different dose regimens was studied. Course administration of cerebroprotectors of different groups resulted in decrease of activity of free-radical oxidization reaction and was accompanied by a certain degree of antioxidant system activating. A comparative characteristics of action of the investigated preparations used in the given pathology is presented.

Проблема судинної патології головного мозку лишається вкрай актуальною і нині, що визнається її значним розвитком, високим відсотком інвалідності та смертності хворих [2].

Дослідженнями останніх років встановлено, що в основі патогенезу ушкодження тканини мозку на фоні церебральної ішемії лежить каскад складних патобіохімічних реакцій, які ведуть до виникнення інфаркту мозку. Зниження надходження до нейронів молекул кисню та підвищення рівня відновлення компонентів дихального ланцюга стимулює відновлення кисню за одноелектронним шляхом з утворенням вільних радикалів. Високотоксичні сполуки (дієнові кон'югати, шифові основи, малоновий діальдегід та ін.), що утворюються при активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), призводять до ушкодження мембран та клітинних структур і разом з енергодефіцитом та метаболічним ацидозом, які виникають при даному патологічному

стані, сприяють виникненню некрозу мозкової тканини [10].

Слід відмітити, що одним із основних напрямків інтенсивної терапії для встановлення внутрішньочерепного гомеостазу є стабілізація функції клітинних мембран [5]. Тому важливою особливістю церебропротекторів, поряд із протиішемічною дією, повинна бути наявність антиоксидантної активності.

Метою роботи було встановлення впливу тіоцетаму в різних дозових величинах, пірацетаму, тіотриазоліну, білобілу, вінпоцетину і фезаму на стан оксидантно-антиоксидантної рівноваги в головному мозку щурів із підгострою ішемією головного мозку, як можливого компоненту в механізмі нейропротекторної дії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Антиоксидантну активність сполук, що досліджувалися, визначали на 60 білих нелінійних щурах обох статей масою 160-180г, які утри-

мувались на стандартному раціоні віварію [9] і були розподілені на групи по 6 тварин у кожній: I – інтактні щури; II – тварини з ішемією без лікування (контроль); III – ішемія+ тіоцетам у дозі 1000 мг/кг; IV – ішемія+тіоцетам у дозі 500 мг/кг; V – ішемія+тіоцетам 250 мг/кг; VI – ішемія+пірацетам у дозі 200 мг/кг; VII – ішемія+тіотріазолін у дозі 50 мг/кг; VIII – ішемія+білобіл у дозі 40 мг/кг; IX – ішемія+вінпоцетин у дозі 10 мг/кг; X – ішемія+фезам у дозі 200 мг/кг. Експериментальною моделлю судинної патології головного мозку служив патологічний процес, який розвивається у тварин в умовах незворотньої односторонньої оклюзії загальної сонної артерії до місця її біфуркації на зовнішню та внутрішню гілки. Оперативне втручання проводили згідно з методичними рекомендаціями [3] під натрій-тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Препарати вводили внутрішньошлунково зазначеними дозами 1 раз на добу протягом 14 діб, після операції. На 14 добу тварин виводили з експерименту шляхом декапітації. У тканинах мозку після гомогенізації біохімічними методами визначали стан антиоксидантних систем та перекисного окиснення ліпідів.

Інтенсивність ПОЛ оцінювали за вмістом продукту процесів пероксидації - малонового діальдегіду (МДА) [1,6]. Стан антиоксидантної системи захисту організму в заданих умовах експерименту оцінювався шляхом визначення активності ключових ферментів – супероксиддисмутази (СОД) та каталази [7, 11].

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [8].

Усі експериментальні процедури та оперативні втручання здійснювали згідно з “Положенням про використання тварин у біомедичних дослідах” [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно з отриманими результатами, представленими в таблиці, порушення мозкового кровообігу, спричинене одностороннім перев'язуванням загальної сонної артерії у щурів, супроводжувалося значною активацією процесів перекисного окиснення ліпідів у клітинах головного мозку. Свідченням цього було зростання рівня МДА на 30,2% ($p < 0,05$) по відношенню до аналогічного показника в інтактних тварин.

Вплив препаратів із церебропротективними властивостями на активність процесів вільнорадикального окиснення в ішемізованому головному мозку щурів на 14 добу експерименту ($M \pm m$)

Групи тварин	СОД акт.од./мг білка	% змін	Каталаза мкат/л/мг білка	% змін	МДА нМоль/мг білка	% змін
Контроль (ішемія)	0,0253±0,002	-	5,6±0,44	-	0,0222±0,0025	-
Тіоцетам, 1000 мг/кг	0,0347±0,003*	37,1	7,4±0,38*	32,1	0,0170±0,0004*	-23,4
Тіоцетам, 500 мг/кг	0,0395±0,0019*	56,1	8,2±0,70*	46,4	0,0138±0,0015*	-37,8
Тіоцетам, 250 мг/кг	0,035±0,0018*	38,3	7,5±0,36*	33,9	0,0153±0,0015*	-31,1
Пірацетам, 200 мг/кг	0,034±0,0017*	34,4	6,9±0,26*	23,2	0,0162±0,0011*	-27,0
Тіотріазолін, 50 мг/кг	0,0348±0,0021*	37,5	7,0±0,21*	25,0	0,0145±0,0021*	-34,7
Білобіл, 40 мг/кг	0,0335±0,0023*	32,4	6,6±0,34	17,8	0,0173±0,0008	-22,1
Вінпоцетин, 10 мг/кг	0,0317±0,0012*	25,3	6,0±0,19	8,0	0,0175±0,0015	-21,2
Фезам, 200 мг/кг	0,0348±0,002*	37,5	6,9±0,39*	23,2	0,0157±0,0015*	-29,2
Інтактні тварини	0,0312±0,0014*	23,3	6,8±0,23*	21,4	0,0155±0,0014*	-30,2

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з відповідним показником у контролі

Водночас на фоні активації ПОЛ у щурів з експериментальним порушенням мозкового кровообігу відбувалося зниження активності ферментів антиоксидантного захисту – СОД та каталази порівняно з інтактними щурами відповідно на 23,3% і 21,4% ($p < 0,05$) (табл.). Виявлені нами зміни в оксидантно-антиоксидантному гомеостазі в ішемізованому головному мозку щурів

цілком збігаються з даними інших дослідників в аналогічних умовах [2].

Курсове призначення тіоцетаму в дозі 250 мг/кг сприяло виразному зниженню активності реакцій вільнорадикального окиснення, яке проявлялося зниженням концентрації МДА в тканинах головного мозку ішемізованих тварин на 31,3% ($p < 0,05$) та підвищенням показників функціо-

нального стану системи антиоксидантного захисту у вигляді підвищення вмісту СОД та каталази на 38,3% та 33,9% ($p < 0,05$) відповідно.

Збільшення вдвічі дози тіоцетама, при курсовому внутрішньошлунковому застосуванні, супроводжувалося збільшенням антиоксидантних властивостей препарату, що проявлялося більш виразним зниженням концентрації МДА, яке складало -37,8% ($p < 0,05$), та підвищенням активності СОД та каталази на 56,1% та 46,4% ($p < 0,05$) відповідно до аналогічних показників контрольної групи тварин.

Подальше збільшення дози досліджуваного засобу „Тіоцетам” до 1000 мг/кг (одноразово, внутрішньошлунково, протягом 14 діб) хоча й проявляло достовірний вплив на стан вільнорадикальних процесів, однак не сприяло подальшому збільшенню його антиоксидантних властивостей по відношенню до показників, зафіксованих у групі тварин, яким вводився даний препарат у дозі 500 мг/кг (табл.).

Пірацетам у дозі 200 мг/кг (одноразово, внутрішньошлунково, протягом 14 діб) також сприяв зниженню інтенсивності процесів окисдації у тварин з експериментальною ішемією головного мозку, однак за своїми властивостями поступався тіоцетаму. Також при застосуванні даного препарату спостерігалось зниження концентрації МДА в тканинах мозку на 27% ($p < 0,05$) та збільшення активності антиоксидантних ферментів СОД та каталази в 1,34 та 1,23 рази відповідно ($p < 0,05$).

Виразні антиоксидантні властивості проявляв і тіотріазолін у дозі 50 мг/кг. При застосуванні цього засобу спостерігалось достовірне підвищення активності СОД та каталази на 37,5% та 25% відповідно, а також в 1,35 рази ($p < 0,05$) знижувався рівень МДА у порівнянні з показниками контролю.

Внутрішньошлункове застосування комбінованого засобу „Фезам” у дозі 200 мг/кг дало добрі результати за показником зниження МДА, однак за своєю антиоксидантною активністю він поступався тіоцетаму (табл.).

Тривале введення препарату гінкго-білоба – „Білобіл” та вінпоцетину тваринам із судинною патологією головного мозку також певним чином впливало на активність процесів вільнорадикального окиснення, що проявлялося переважним збільшенням активності супероксиддисмутази на 32,4% та 25,3% відповідно. Отримані результати при застосуванні вказаних засобів значно поступалися показникам, отриманим при застосуванні тіоцетама (табл.).

Таким чином, курсове, протягом 14 діб, введення тіоцетама в різних дозах тваринам з експериментальним порушенням мозкового кровообігу проявляло найвищу антиоксидантну активність у порівнянні з іншими засобами з церебропротективними властивостями.

Отримані результати можуть свідчити про роль антиоксидантних властивостей в механізмах церебропротекції досліджених препаратів.

ВИСНОВКИ

1. Моделювання ішемії головного мозку у щурів шляхом однобічної перев'язки загальної сонної артерії супроводжується розвитком оксидативного стресу і призводить до гіперпродукції продуктів ВРО на фоні пригнічення антиоксидантної системи захисту (СОД і каталаза).

2. Курсове призначення тіоцетама в різних дозах, пірацетама, тіотріазоліну, препарату гінкго-білоба, вінпоцетину і фезаму щурам із церебральною ішемією приводило до зменшення активності реакції ВРО і супроводжувалося певним ступенем активації мозкової антиоксидантної системи.

3. Найбільші антиоксидантні властивості в умовах односторонньої перев'язки сонної артерії у щурів виявляє тіоцетам у дозі 500 мг/кг.

4. За здатністю пригнічувати реакції вільнорадикального окиснення в умовах судинної патології мозку, що призводить до розвитку «оксидативного стресу», досліджені препарати можна розмістити наступним чином: тіоцетам 500 мг/кг > тіоцетам 250 мг/кг > тіоцетам 1000 мг/кг > тіотріазолін 50 мг/кг > фезам 200 мг/кг > пірацетам 200 мг/кг > білобіл 40 мг/кг > вінпоцетин 10 мг/кг.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – №11. – С.41-46.
2. Гусев Е.А. Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. – М.: Медицина, 2001.- 328 с.

3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: (Метод. рекомендації) / За ред. Стефанова О.В. – К.: Авіцена, 2002.- 527с.

4. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. – 2003. – №2. – С. 108-109.

5. Зозуля І.С., Мартинюк В.Ю., Майструк О.А. Нейропротектори, ноотропи, нейрометаболіти в інтенсивній терапії поражених нервової системи. – К.: Інтермед, 2005. – 132 с.

6. Коган В.С., Орлов О.Н., Прилипко Л.Л. Проблема аналізу ендогенних продуктів перекисного окислення ліпідів. – М.: Медицина, 1988. – 287 с.

7. Корольок М.А. Спосіб визначення активності каталази // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16-19.

8. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистическі методи в медико-біологічних дослідженнях з використанням EXCEL. – К.: Морион, 2001. – 408 с.

9. Науково-практичні рекомендації з утримання

лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожемякін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Т.А. Сайретдінова. – К.: 2002. – 155 с.

10. Порівняльний вплив калієвої солі 2- α -аланіно-3-хлор-1,4-нафтохінону і кавінтону на процеси ліпідпереокищення в головному мозку щурів з гострим порушенням мозкового кровообігу / Р.О. Шеремета, Г.І. Степанюк, В.П. Новіков, Н.Г. Марінцова // Одес. мед. журн. – 2005. – №2. – С. 38-40.

11. Чевари С., Чаба І., Секей Й. Роль супероксиддисмутази в окислювальних процесах клітки і методи її визначення в біологічному матеріалі // Лаб. дело. – 1988. – №11. – С. 678-681.



УДК 616.831.9-002:579.83/.88:579.22

С.А. Риженко,
К.П. Вайнер,
О.В. Дробот,
О.Г. Хейлик,*
Т.О. Бойко,*
І.Ю. Прокоп'єва,*
Г.П. Шматко,*
Л.В. Біленко,*
Г.Д.Медведевко*

АНТАГОНІСТИЧНА АКТИВНІСТЬ ПРОБІОТИКІВ ПО ВІДНОШЕННЮ ДО *N.meningitidis*

Дніпропетровська обласна санітарно-епідеміологічна станція

(гол. лікар – д. мед. н. С.А.Риженко)

Дніпродзержинська міська санітарно-епідеміологічна станція *

(гол. лікар – О.Г.Радченко)

Ключові слова: *A*-бактерин, бифідумбактерин, лактобактерин, колибактерин, біоспорин, *N.meningitidis*, антагоністична активність, колонізаційна резистентність

Key words: *A-bacterinum*, *bifidumbacterinum*, *lactobacterinum*, *colibacterinum*, *biosporinum*, *N.meningitidis*' antagonistic activity, colonization resistance

Резюме. Представлены результаты исследования антагонистической активности пробиотиков *A*-бактерина, бифидумбактерина, лактобактерина, колибактерина и биоспорина в отношении *N.meningitidis*. Установлено, что пробиотики *A*-бактерин, бифидумбактерин, лактобактерин, колибактерин обладают выраженной антагонистической активностью, в то же время у биоспорина таковая не обнаружена. Перспективным представляется исследование применения *A*-бактерина, колибактерина, бифидумбактерина, лактобактерина в очагах менингококковой инфекции для повышения колонизационной резистентности носоглотки человека и предупреждения менингококкового носительства.

Summary. The research results of antagonistic activity of probiotics *A-bacterinum*, *bifidumbacterinum*, *lactobacterinum*, *colibacterinum* and *biosporinum* concerning *N.meningitidis* are presented. It was established that probiotics *A-bacterinum*, *bifidumbacterinum*, *lactobacterinum*, *colibacterinum* have expressed antagonistic activity, while in *biosporinum* the same was not found out. Perspective one is the research of application of *A-bacterinum*, *bifidumbacterinum*, *lactobacterinum*, *colibacterinum* in the foci of meningococcal infection to increase colonization resistance of nasopharynx of the person and to prevent meningococcal carriage.

Актуальність менингококової інфекції зумовлена високою смертністю при менингіті (близько

5%) і менингококовому сепсису (від 15 до 40%) [12, 13], періодичними спалахами в організо-

ваних колективах, частіше у період їхнього формування (студентські колективи, військові підрозділи) [4].

Визначення чутливості збудника менінгокової інфекції до пробіотиків у ряді досліджень [1, 3, 8] запропоновано для мікробіологічного моніторингу і прогнозування епідемічного процесу, а виражену антагоністичну активність пробіотиків по відношенню до *N.meningitidis* – для застосування у вогнищах інфекції для проведення профілактичних та протиепідемічних заходів.

Перспективним напрямком запобігання формуванню менінгокового носійства є підвищення колонізаційної резистентності. Дослідженнями [4, 6] показано, що гуморальний і клітинний імунітет не перешкоджають колонізації і тривалій персистенції патогенних мікроорганізмів у нестерильних порожнинах, зокрема, менінгококів у носоглотці – екологічній ніші і в місці їх природного вегетування. При цьому колонізаційна резистентність людини багато в чому визначена структурою біоценозів верхніх дихальних шляхів [5].

Рядом авторів [6, 9] показане підвищення колонізаційної резистентності організму людини аерококами, що живуть на слизових оболонках носоглотки, ротової порожнини і кишечника. Цими ж авторами встановлена регулююча дія аерококів, що входять в основу пробіотика А-бактерину, на мікроекологію зазначених нестерильних порожнин організму людини, а роботами інших дослідників [3, 10, 11] була встановлена антагоністична активність пробіотиків у відношенні патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів.

Метою дослідження є порівняльна оцінка антагоністичної активності пробіотиків А – бактерину, біоспорину, біфідумбактерину, лактобакте-

рину, колибактерину по відношенню до менінгококів, виділених від хворих і бактеріоносіїв.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктом дослідження були патогенні *N.meningitidis*, виділені у хворих і здорових носіїв у 2003-2004 роках у місті Дніпродзержинську. Виділення менінгококів проводили за методичними вказівками [7].

Для дослідження використовувалися комерційні препарати - пробіотики: колибактерин (*Escherichia coli* штам М-17), біфідумбактерин (*Bifidobacterium bifidum*), лактобактерин (*Lactobacillus plantarum*), біоспорин (*Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis*) і А-бактерин (*Aerococcus viridans*).

Вивчення антагонізму пробіотиків по відношенню до менінгококів проводили за методом відстроченого антагонізму [9]. Проводили посів штрихом 1 млрд/мл суспензії пробіотиків посередині чашки і інкубували посів при 37⁰С 24 години. Після цього робили штриховий підсів 1 млрд./мл суспензій різних серотипів менінгококів і інкубували при 37⁰С протягом 24 годин, після чого враховували зони пригнічення росту менінгококів.

Результати досліджень обробляли із використанням методів варіаційної статистики [2] з розрахунком середніх рівнів (М) і помилки середніх величин (m).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення антагоністичних властивостей пробіотиків виявили чутливість до них патогенних *N.meningitidis*, окрім біоспорину, який не пригнічував їх ріст. Дані про антагоністичну активність пробіотиків А – бактерину, біфідумбактерину, лактобактерину і колибактерину по відношенню до менінгококів представлені в таблиці.

Зони пригнічення росту *N.meningitidis* пробіотиками (M±m)

Серогрупи менінгококів	Кількість штамів	Середнє значення зон пригнічення росту, мм				
		А-бактерин	лакто-бактерин	біфідум-бактерин	колі-бактерин	біоспорин
<i>N.meningitidis</i> А	2	9±1,0	14±1,0	13±1,0	16±2,0	-
<i>N.meningitidis</i> В	47	10±1,0	15±2,0	15±3,0	17±3,0	-
<i>N.meningitidis</i> С	12	9±2,0	12±3,0	14±1,0	15±2,0	-
<i>N.meningitidis</i> Х	1	10	13	15	15	-
<i>N.meningitidis</i> Y	4	10±1,0	12±1,0	15±1,0	12±2,0	-
<i>N.meningitidis</i> Z	6	11±2,0	14±2,0	13±1,0	17±2,0	-
<i>N.meningitidis</i> 29E	5	6±3,0	11±1,0	14±4,0	14±2,0	-

Дані таблиці свідчать, що мікроорганізми, які входять у пробіотики А- бактерин, лакто-бактерин, біфідумбактерин, колибактерин, мають виражену антагоністичну дію на менінгококи, виділені від хворих на менінгококову інфекцію і здорових бактеріоносіїв.

Перспективним видається дослідження по застосуванню пробіотиків А – бактерину, біфідумбактерину, лактобактерину і колибактерину у вогнищах менінгококової інфекції для підвищення колонізаційної резистентності носоглотки

людини і запобігання формуванню менінгококового носійства.

ПІДСУМОК

Встановлено, що по відношенню до *N.meningitidis* пробіотики А-бактерин, біфідумбактерин, лактобактерин, колибактерин мають виражену антагоністичну активність, у той час як у пробіотика біоспорину така властивість не встановлена.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антагоністична активність пробіотиків А-бактерину та біоспорину у відношенні *N.Meningitidis* / Риженко С.А., Прядко Л.О., Дікленко Т.М., Хейлік О.Г. // Мед. перспективи. - 2003. – Т. 8, № 3. - С. 84-86
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. - М.: Практика, 1998. – 459 с.
3. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Под ред. Г.Г. Онищенко и др. - М.: ГОУ ВУНМЦ Минздрава РФ, 2002. - 608с.
4. Механизмы саморегуляции в микробиоценозах и новые аспекты профилактики менингококковой инфекции / Волянский Ю.Л., Бабич Е.М., Москаленко В.Ф. и др.; Под ред. Ю.Л.Волянского.- Харьков: 1999.-280с.
5. Микробные ценозы носоглотки / Бабич Е.М., Елисеєва И.В., Белозерский В.И. и др. // Микробиол. журн.-1999.-Т.61, №3.-С.63-70.
6. Применение нового пробиотика А-бактерина в терапии гнойно-септических заболеваний и воспалительных заболеваний кожи и слизистых оболочек нестерильных полостей организма человека / Кременчуцкий Г.Н., Рыженко С.А., Бицкий В.В. и др. // Матеріали Пленуму УНМТМЕП ім. Д.К.Заболотного.- К., Одеса, 2000.- С.81-83.
7. Про затвердження методичних вказівок з мікробіологічної діагностики менінгококової інфекції та гнійних бактеріальних менінгітів: Наказ МОЗ України від 15.04.2005 № 170.
8. Риженко С.А. Антагоністична активність пробіотиків у відношенні мікроорганізмів // Аналіз Мечніков. ін-ту. – 2004. – №6. – С. 39-42.
9. Рыженко С.А. Новый пробиотик А-бактерин.- Днепропетровск: Пороги, 2001.- 252с.
10. Смирнов В.В., Резник С.Р. Бактерии рода *BACILLUS* – продуценты антибиотиков // Проблемы изыскания и биотехнологии новых антибиотиков. – М.: Медицина, 1982.- С.53.
11. Сорокулова И.Б. Сравнительное изучение биологических свойств биоспорина и других коммерческих препаратов на основе бацилл // Микробиол. журн.- 1997.- Т.59, №6.- С.43-49.
12. Klein N.C., Cunha B.A. Bacterial Meningitis: Would You Miss This Diagnosis? // *Emergency Medicine*.- 2000.- N 9.-P.58-66.
13. Peters E.S., Todd W.T.A. Clinical Diagnosis and Investigation of Bacterial Meningitis in Adults // *Proceedings of Royal College of Physicians*.- Edinburg, 2000.- N 30.-P.136-139.



УДК: 615.217.5 : 615.038 : 616.8 – 009.624

**В.І. Опришко,
В.Й. Мамчур,
К.О. Кравченко**

НОВИЙ КОМБІНОВАНИЙ ПРЕПАРАТ ЗІ ЗНЕБОЛЮЮЧОЮ ТА СПАЗМОЛІТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра фармакології, клінічної фармакології та технології ліків
(зав. – д.мед.н., проф. В.Й. Мамчур)

Ключові слова: трамадол, дротаверин, анальгезія, спазмолітична дія
Key words: *tramadolum, drotaverinum, analgesia, spasmolytic effect*

Резюме. В експерименті вивчено антиноцицептивне, спазмолітичне і антиспастичне дію комбінованого препарату трамадолу з дротаверином виробництва ХГФП «Здоров'я народу» в дозі 50 мг/кг (27,8 мг/кг трамадолу + 22,2 мг/кг но-шпы). Препаратами порівняння виступали „Трамадол” в капсулах по 0,05 г (виробництва KRKA, Словенія) і „Но-шпа” (дротаверин) в таблетках по 0,04г (про-

изводства Chinoin, Венгрия). Комбинированный препарат имеет антиноцицептивный эффект, который по степени анальгетического действия превосходит препараты-референты, входящие в его состав. Однократное внутривентрикулярное введение комбинированного препарата предотвращает развитие спазма гладкой мускулатуры кишечника крыс, а также осуществляет спазмолитическое действие на модели гистаминового спазма.

Summary. In the experiment antinociceptive, spasmolytic and antispastic effects of combined medicine tramadolom with drotaverinum produced by KGFF "Health of People" in dose of 50 mg/kg (27,8 mg/kg of tramadolom + 22,2 mg/kg of no-spa) was studied. The medicines of comparison were "Tramadolom" in capsules 0,05 gr (produced by KRKA, Slovenia) and "No-spa" (Drotaverinum) in tablets 0,04 gr (produced by Chinoin, Hungary). This combined medicine has an antinociceptive effect, which in its analgetic action exceeds referent-medicines included in it. Single intraintestinal administration of combined drug prevents development of spasm of smooth musculation of rats intestine and also causes spasmolytic action on histamine spasm model.

Використання міотропних спазмолітиків у поєднанні з анальгетиками широко застосовується у клінічній практиці. Прикладами комбінованих препаратів, які включають знеболюючі засоби у поєднанні зі спазмолітиками різного механізму дії, можуть бути комбінації:

а) ненаркотичних анальгетиків - метамізолу (анальгін) з пітофеноном і фенпіверинієм (баралгетас, брал, максиган та ін.), парацетамолу з дицикломіном (циклопар, комбіспазм, спазго та ін.), німесуліді з дицикломіном (сіган);

б) опіатергічних анальгетиків – декстропропоксифену з парацетамолом і дицикломіном (спазмолекс) [6].

Больовий синдром при коліках може бути дуже вираженим та дуже важко купіруватись введенням спазмолітиків або спазмолітиків, поєднаних з нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Недоліком вказаних препаратів є те, що вони можуть застосовуватись тільки при болю слабкої інтенсивності, на 1 ступені лікування больового синдрому. Окрім цього, вони мають побічні ефекти, які визначаються базисним препаратом [1]. Так, метамізол, як основний препарат комбінації, має високий рівень алергенності, спричинює пригнічення кісткового мозку та порушення кровотворення, у зв'язку з чим заборонений у ряді країн. Препарати на основі німесуліді при тривалому застосуванні можуть провокувати ульцерогенний ефект.

Для лікування больового синдрому більшої інтенсивності (на другому ступені), в тому числі пов'язаного зі спазмом гладенької мускулатури різної локалізації, комбінації лікарських препаратів не розроблені.

Новизна досліджень, які лежать в основі цієї роботи, полягає у створенні комбінації препаратів, яка потенційно проявляла б виражені анальгезуючі властивості при болю помірної

інтенсивності при невеликій кількості побічних ефектів. Указаний вище результат досягається поєднанням анальгетика другого ступеня трамадолу з сильним спазмолітиком дротаверином.

Комбінація трамадолу з дротаверином не тільки має переваги у відношенні підсилення фармакодинамічних ефектів у лікуванні даного типу больового синдрому, але також може сприяти більшій безпеці застосування трамадолу: виявлена (у рідких випадках) адренопозитивна дія препарату, маніфестована підвищенням артеріального тиску при в/в введенні [2], може бути нівельована судинорозширювальною дією дротаверину.

Вищевикладене робить доцільним розробку лікарського препарату, який би поєднував виражений анальгетичний ефект трамадолу з сильним спазмолітичним ефектом дротаверину. В останній час у світовій фармацевтичній практиці значне поширення має тенденція створення готових комбінацій лікарських засобів. При необхідності комбінованого лікування їх використання здешевлює лікування, а також підвищує комплаєнс (прихильність хворих до лікування) завдяки спрощенню їх введення та дотриманню режиму прийому.

Ми використали для дослідження комбінований препарат у капсулах, які містять трамадол і дротаверин в дозах 0,05 і 0,04 г. відповідно (виробництва ДФП «Здоров'я народу», м. Харків), нами була вибрана доза – 50 мг/кг.

Як препарати порівняння використані „Трамадол” у капсулах по 0,05 г. (виробництва KRKA, Словенія) і „Но-шпа” (дротаверин) у таблетках по 0,04 г. (виробництва Chinoin, Угорщина).

Мета дослідження – вивчення анальгезуючих, антиспастичних та спазмолітичних властивостей

комплексного препарату трамадолу з дротаверином.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проведено на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 180 ± 20 г., яких утримували на стандартному раціоні віварію.

Тварин було розділено на 4 групи. Інтактні щури – 1 група, групи порівняння: «Трамадол», «Но-шпа» в еквівалентних об'ємах та дозах – 2 і 3 групи; дослідна група щурів, яким вводили комбінований препарат у дозі, наближеній до $1/10 LD_{50}$ (50 мг/кг), – 4 група.

Антиноцицептивну активність досліджували за методом, що полягає в електричному подразненні кореня хвоста щура [3]. Для цього тварині дистальніше 10 мм від кореня хвоста під шкіру вводились сталі голчасті електроди (діаметр 0,5 мм) із зафіксованою міжелектродною відстанню (10 мм). Оцінку больової чутливості проводили у вихідному стані та через 30, 60, 90, 120 і 180 хв. за появою голосової реакції (писк, вокалізація) у відповідь на постійно наростаюче електричне подразнення від стимулятора ЕСЛ-1. Тривалість кожного подразнення (при частоті прямокутних імпульсів 50 Гц та тривалості 0,5 мс) знаходилась у межах 1 сек.

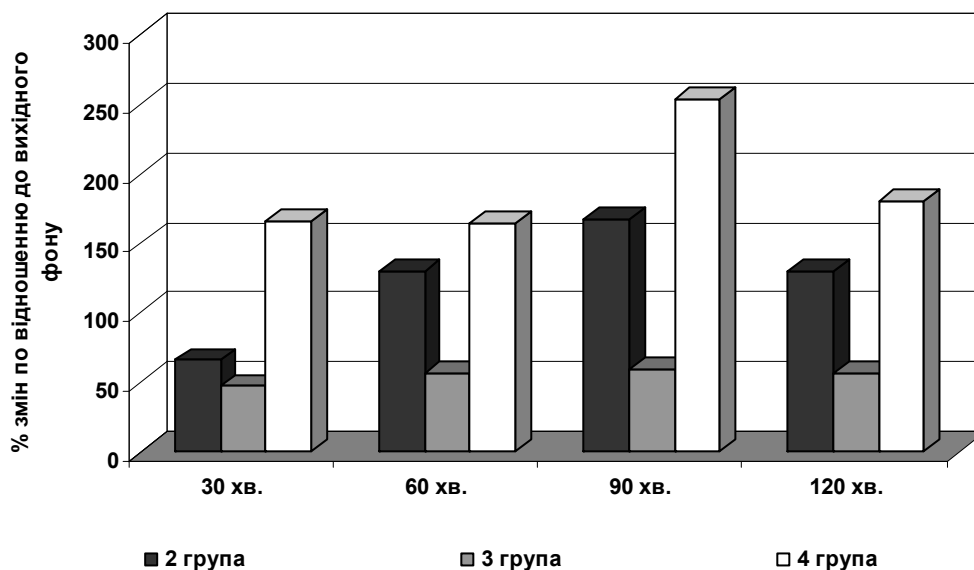
Вивчення спазмолітичної активності комбінованого препарату проводилось за методом Магнуса на 20 ізольованих відрізках тонкого кишечника щурів [5]. Для оцінки тонусзнижуючої дії препарату вивчали їх вплив на кишечник, який

знаходився у стані підвищеного тону (спазму), викликаного фармакологічними агентами, зокрема, 0,1% розчином гістаміну дигідрохлориду. Проведені дві серії дослідів: в одній препарат застосовували до впливу спазмогенним агентом, у другій – на фоні дії останнього, тобто в умовах спазму. При цьому в першому випадку визначалась протиспастична, або захисна, дія препаратів, у другому – власне спазмолітична.

Одержані результати піддавали стандартній статистичній обробці з використанням t-критерію Стьюдента [4]. Під час проведення дослідів дотримувалися правил роботи з лабораторними тваринами [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінка анальгетичної дії комбінованого препарату трамадолу з дротаверином. При введенні комбінованого препарату в дозі 50 мг/кг значуща реакція у відповідь на електробольове подразнення спостерігалось вже після 30 хв. і була більше в 2,65 раза у порівнянні з показниками вихідного фону. Максимум активності цього препарату при внутрішньошлунковому введенні відмічався на 90 хв. (253,33% ($p < 0,05$)). Через 180 хв. відмічалось незначне зниження порогу болю, який на 180,74% ($p < 0,05$) перевищував дані вихідного фону (рис.). Співставлені результати динаміки змін параметрів анальгетичної активності були відмічені і у препаратів порівняння.



Зміни анальгетичної активності (реакція вокалу) по відношенню до вихідного фону

Примітка: 2 група- трамадол у дозі 27,8 мг/кг; 3 група – но-шпа в дозі 22,2 мг/кг, 4 група – комбінований препарат у дозі 50 мг/кг

Ступінь анальгезії, яка викликана трама- долом, був нижче і становив 65,81% ($p < 0,05$) через 30 хв. після введення, 129,59% ($p < 0,05$) через годину і 89,59% ($p < 0,05$) до кінця 120 хв. по відношенню до вихідного фону. Реакція ор- ганізму на но-шпу була менш вираженою. Так, до 60 хв. больовий поріг під впливом но-шпи підвищився на 59,39% ($p < 0,05$). До кінця двогодинного інтервалу значення больового порогу становило 59,39% ($p < 0,05$) і змен- шувалося.

Оцінка антиспастичної дії комбінованого

препарату трамадолу з дротаверином. Після одноразового внутрішньошлункового засто- сування комбінованого препарату трамадолу з дротаверином спостерігалось зниження тонічної функції гладенької мускулатури, яка спонтанно скорочувалась, ізольованих відрізків тонкого ки- шечника білих щурів, що проявлялось збільшен- ням довжини відрізків на 6-12 мм. Однократне використання препарату-референту, інгредієнту суміші – но-шпа, також викликало схожі зміни тону- су кишечника (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив попереднього одноразового впливу комбінованого препарату, який містить трамадол і дротаверин, на розвиток спазму ізольованих відрізків тонкого кишечника щурів, викликаного 0,1% розчином гістаміну дигідрохлориду ($M \pm m$)

Групи	Зміна довжини ізольованого відрізка кишечника, мм	
	до впливу гістаміну (вихідний стан)	після впливу гістаміну
Ізотонічний розчин NaCl (інтактні)	0	$\uparrow 4,8^* \pm 0,52$
Трамадол (капсули по 0,05 г) вир-ва KRKA, Словенія, 27,8 мг/кг	0	$\uparrow 4,97^{**} \pm 0,48$
Но-шпа (таблетки по 0,04 г) вир-ва Chinoin, Угорщина, 22,2 мг/кг	$\downarrow 7,8^* \pm 0,75$	$\uparrow 0,9^{**} \pm 0,11$
Комбінований препарат, 50 мг/кг	$\downarrow 8,3^* \pm 0,85$	$\uparrow 0,6^{**} \pm 0,09$

Примітка: * - $p < 0,05$ (різниця достовірна по відношенню до вихідного фону), ** - $p < 0,05$ (різниця достовірна по відношенню до контролю), \downarrow -зниження тону- су, \uparrow -підвищення тону- су

На фоні попереднього одноразового впливу комбінованого препарату гістамін викликав неістотне підвищення тону- су кишечника, яке достовірно значуще відрізнялось від вираженого спастичного ефекту, що спостерігався в кон- трольній групі (табл. 1).

В умовах одноразового введення препарату порівняння но-шпи гістамін практично не вия- вляв спазмогенної дії у відношенні гладенької мускулатури ізольованих відрізків тонкого ки- шечника білих щурів.

Оцінка спазмолітичної активності комбіо- ваного препарату трамадолу з дротаверином. 0,1% розчин гістаміну дигідрохлориду викликав виражене підвищення тонічної функції гладень- кої мускулатури ізольованих відрізків тонкого кишечника щурів, що спонтанно скорочуються, яке проявлялось зменшенням довжини відрізків на 7,14 мм у всіх групах спостереження.

На фоні гістамін-індукованого спазму одно- разове застосування комбінованого препарату трамадолу з дротаверином викликало істотне зниження тону- су кишечника, яке достовірно зна- чуще відрізнялося від спастичного ефекту гіс- таміну, що спостерігався в контрольній групі. В умовах спастичного стану гладенької муску- латури тонкого кишечника одноразове застосу- вання компоненту суміші – но-шпи – практично повністю усувало явища гістамінового спазму (табл. 2).

Таким чином, проведені дослідження надають можливість рекомендувати комбінований препа- рат, який містить трамадол із дротаверином (ви- робництва ХДФП «Здоров'я народу», м. Харків), до подальших клінічних випробувань як зне- болюючий, спазмолітичний засіб, для купіру- вання гострого та хронічного больового синдро- му спастичного походження при жовчній коліці,

кардіо- та пілороспазмах, при кишковій та нирковій колиці, спазмі сечоводів при проходженні каменя, больовому синдромі при циститі, аль-

годисменорей, при спазмах периферичних артеріальних судин, при болісних діагностичних процедурах, в онкологічній практиці.

Таблиця 2

Вплив попереднього одноразового впливу комбінованого препарату, який містить трамадол і дротаверин, на спастичний стан ізольованих відрізків тонкого кишечника щурів, викликаного 0,1% розчином гістаміну дигідрохлориду після одноразового впливу ($M \pm m$)

Групи	Зміна довжини ізольованого відрізка кишечника, на фоні застосування гістаміну	
	під впливом гістаміну (вихідний стан)	після впливу дослідженого препарату
Ізотонічний розчин NaCl (інтактні)	$\uparrow 6,9 \pm 0,52$	$\uparrow 6,8 \pm 0,56$
Трамадол (капсули по 0,05 г) вир-ва KRKA, Словенія	$\uparrow 7,4 \pm 0,66$	$\uparrow 7,2 \pm 0,72$
Но-шпа (таблетки по 0,04 г) вир-ва Chinoin, Угорщина	$\uparrow 7,2 \pm 0,48$	$\uparrow 0,8^* \pm 0,21$
Комбінований препарат, 50 мг/кг	$\uparrow 7,5 \pm 0,67$	$\uparrow 0,6 \pm 0,12$

Примітка: * - $p < 0,05$ (різниця достовірна по відношенню до контролю), \uparrow - підвищення тонусу (відносно довжини відрізків кишечника до впливу гістаміну, прийнятих за 0)

ВИСНОВКИ

1. Комбінований препарат має виражений антиноцицептивний ефект, який за ступенем анальгетичної дії перевершував препарати-референти, що входять до його складу.

2. Одноразове внутрішньошлункове введення препарату запобігає розвитку спазму гладенької мускулатури кишечника щурів, а також здійснює спазмолітичну дію на моделі гістамінового спазму.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ананьєва Л.П. Рациональная терапия боли – комбинация анальгетиков // МРЖ. – 2004. - Т.12, №5. – С. 367.
2. Боль и трамадол / Дриновец Й., Прегель С., Билынский Б.Т. и др. // Укр.мед.часопис. – 1998. – №2. – С. 126-128.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: (Метод. рекомендації) / За ред. Стефанова О.В. – К.: Авіцена, 2002. – 527с.
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL.- К.: Морион, 2001. - 408 с.
5. Лекарственные средства. Биоскрининг / Под ред. А.В. Стефанова. – К.: Авиценна, 1998. – 250 с.
6. Михайлович В.А., Игнатов Ю.Д. Болевой синдром. – Л.: Медицина, 1990. – 336 с.
7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та робот і з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайретдінова.- К.: 2002. – 155 с.



УДК 615.033-092.9

**В.В. Годован,
В.Г. Зінковський*,
О.В. Жук***

ОЦІНКА СКЛАДНОСТІ КІНЕТИЧНИХ МОДЕЛЕЙ ПРОЦЕСІВ РОЗПОДІЛУ ПОХІДНИХ ДИФОСФОНАТОГЕРМАНАТІВ НА ОСНОВІ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ПІДХОДУ

Одеський державний медичний університет
кафедра загальної та клінічної фармакології
(зав. – чл.-кор. АМН України, проф. В.Й.Кресюн)
Опольський університет*
кафедра біотехнології і молекулярної біології
(зав. – проф. А.Латала)
Польща

Ключові слова: розподіл,
дискримінаційні методи,
кінетична схема,
дифосфонатогерманати, тварини
Key words: distribution,
discriminatory methods, kinetic chart,
diphosphonategermanates, animals

Резюме. В статті приведено новий фармакокінетичний підхід до оцінки складності кінетических моделей розподілу речовин в організмі, оснований на комбінованому дискримінаційно-аналітичному методі, з допомогою якого встановлено особливості фармакокінетики нових похідних оксиетилідендифосфонатогерманатів (нікогерма, гермаміда і гермакорда). Предложено новий критерій (дискримінаційний) визначення типу кінетических моделей розподілу лікарств в організмі. Отримані результати свідчать про те, що, незважаючи на складність всієї суми процесів масопереміщення сполучень в організмі, оптимальним вважається описання їх кінетики достатньо простими моделями – одно- або двочастковими; причому кінетическа схема їх розподілу між кров'ю і тканинами вважається для більшості органів аналогічною. Використання даного аналізу показало вплив гістогематического бар'єра на процеси поступлення гермаміда в головний мозок і можливість накоплення гермакорда в жировій тканині.

Summary. In this article there is presented a new pharmacokinetic approach for estimation of complicity of the kinetic models of substance distribution in an organism, based on the combined discriminatory-analytical method by which the pharmacokinetics features of new oxyethylidendiphosphonategermanates derivatives (nicogerm, germamid and germacord) are set. A new criterion (discriminatory) of determination of kinetic models type of the medications distribution in an organism is offered. The obtained results testify that, in spite of difficulty of all sum of mass-transfer processes in an organism, the optimal one is the description of their kinetics with quite simple models – mono- or bicompartmental; therewith, the kinetic chart of their distribution between blood and tissues is the same for majority of the organs. The use of this analysis showed influence of histohematic barrier on the processes of germamid permeation into the brain and possibility of germacord accumulation in adipose tissue.

Структурно-функціональне моделювання динамічних систем передбачає послідовне: 1) якісне визначення структури кінетичної схеми (кількості і природи її підсистем або стану досліджуваного об'єкту), наявності і механізмів процесів, які зв'язують елементи цієї структури між собою і навколишнім середовищем; 2) кількісне визначення параметрів процесів, які перебігають між підсистемами досліджуваної системи, а також між нею і середовищем. Тому методи вивчення функціонування складних динамічних

систем і кінетики складних процесів можуть бути розділені умовно, за способом інтерпретації результатів дослідження, на якісні – дискримінаційні і кількісні – аналітичні [2]. Математичний апарат обох напрямів взаємозв'язаний і зобов'язаний відповідати наступним вимогам: в результаті дискримінаційного методу повинно бути можливим здійснення альтернативного віднесення спостережуваного процесу до одного з двох або більше типів кінетических схем; використання аналітичного методу повинно

дозволити здійснити кількісну (регресійну) оцінку параметрів досліджуваних процесів тих або інших типів. У сучасній фармакокінетиці задачі дискримінаційного аналізу можуть бути зведені до наступного: 1) визначення «лінійності / нелінійності» процесів біотрансформації лікарських засобів (ЛЗ) [5] та їх екскреції з організму [1]; 2) визначення структури кінетичної схеми розподілу ліків в організмі [8]. Оскільки априорно ми можемо передбачити, що біосистеми, в яких розподіляються досліджувані ЛЗ, є «нескінченно» складними та їх підсистеми володіють різними фізико-хімічними властивостями, то друга задача може бути сформульована як "визначення найбільш адекватної отриманим даним структури кінетичної схеми розподілу досліджуваної біологічно активної речовини (БАР) в організмі та його підсистемах – крові, органах, тканинах».

Тому метою даної роботи є розробка нового комбінованого (дискримінаційного і аналітичного) методу дослідження розподілу БАР в організмі, в основі якого лежать загальні властивості відомих кінетичних схем (ланцюгових, зірчастих, комбінованих) [6,7,9], та вивчення за його допомогою особливостей фармакокінетики нових БАР. Представлені у даній статті розробки є продовженням дослідження процесів розподілу нових похідних оксиетилдендифосфонатогерманатів із нікотиновою кислотою, нікотинамідом і магнієм, відповідно під назвами: нікогерм (МІГУ-4), гермамід (МІГУ-5) і гермакорд (МІГУ-6) в організмі щурів [3,4].

Розробка комбінованого методу аналізу розподілу БАР в організмі. Обґрунтування аналітичного методу. Якщо зміна концентрації речовин у компартменті (C_t) може бути представлена у вигляді експоненційного полінома:

$$C_t = \sum_{i=1}^{i=m} A_i \cdot e^{-k_i t}, \quad (1)$$

то інтеграл концентрації за часом становить:

$$\int_0^t C_t \cdot dt = \sum_{i=1}^{i=m} \frac{A_i}{k_i} (1 - e^{-k_i t}), \quad (2)$$

де: $C_{t,r}$ - концентрація ЛЗ в «*i-тому*» компартменті у момент часу t , A_i - передекспоненційний множник, k_i - експоненційний множник, відповідний константі швидкості або сумі констант швидкості елімінації ЛЗ з «*i-того*» компартмента.

Тоді площа під фармакокінетичною (концентраційною) кривою (AUC_∞), яка дорівнює інтегралу концентрації за часом в інтервалі від $t=0$ до $t=\infty$, відповідно становить:

$$AUC_\infty = \int_0^\infty C_t \cdot dt = \sum_{i=1}^{i=m} \frac{A_i}{k_i}, \quad (3)$$

Величину інтеграла концентрації за часом, визначену в інтервалі від нуля до t (див. рівняння (2)), для зручності позначення надалі писатимемо так:

$$AUC_{0-t} = \int_0^t C_t \cdot dt.$$

Тоді:

$$AUC_{0-t} = AUC_\infty - \sum_{i=1}^{i=m} \frac{A_i}{k_i} e^{-k_i t}, \quad (4)$$

Якщо міркування, що передекспоненційний множник найповільнішої з експонент у поліномі (1) завжди є величиною позитивною, вірні, то в інтервалі часу досліду, при якому зміна концентрації в компартменті відповідає рівнянню (2), ми маємо підстави написати:

$$AUC_{0-t} = AUC_\infty - \frac{A_l}{k_l} \cdot e^{-k_l t}, \quad (5)$$

Рівняння (5) може бути покладено в основу регресійного методу аналізу після наступних перетворень:

$$AUC_\infty - AUC_{0-t} = \frac{A_l}{k_l} \cdot e^{-k_l t}, \quad (6)$$

Передбачається, що при великих значеннях (t) експоненційні члени, які містять експоненційні множники (k_i), більш ніж (k_l), наближаються до величин, зневажливо малих і:

$$C_{t,i} \approx A_l \cdot e^{-k_l t}, \quad (7)$$

де: A_l - множник найповільнішої з експонент в поліномі (1); k_l - експоненційний множник, який є меншим за всіх інших у рівнянні (1).

Розділимо рівняння (7) на рівняння (6):

$$\frac{C_t}{AUC_{\infty} - AUC_{0-t}} = k_l, \quad (8)$$

і запишемо його в аналітичній формі, як результуюче рівняння лінійної регресії:

$$C_t = (AUC_{\infty} \cdot k_l) - AUC_{0-t} \cdot k_l, \quad (9)$$

$$y = a - x \cdot b,$$

Використовування методу, розробленого і представленого рівнянням (9), дозволяє визначити величину $AUC_{\infty} = a/b$, яка є інтегральним (позамодельним) параметром розподілу ЛЗ в компартменті і передбачає безпосереднє визначення величини AUC_{∞} за результатами регресійного аналізу (рівняння (9)), а не визначення «по частинах», яке здійснюється в альтернативному методі як сума площ під концентраційною кривою в інтервалі часу дослідження від $t=0$ до $t=t_{мер}$, (де $t_{мер}$ – термінальний час визначення речовини в компартменті) і під концентраційною кривою в інтервалі часу від $t=t_{мер}$ до $t=\infty$). Недоліком того методу, що використовується, є сильна залежність розрахункової

оцінки величини $AUC_{t_{мер}-\infty}$ від точності визначення величини $C_{мер}$.

Розроблений і викладений вище новий метод аналізу експериментальних даних є аналітичним,

але може бути взятий за основу для розробки методу дискримінації результатів дослідження – віднесення їх до різних типів кінетичних схем.

Обґрунтування дискримінаційного методу. Якщо представити розподіл ЛЗ в компартменті у відповідності з рівнянням (9) у вигляді залежності C_t від AUC_{0-t} (рис.), можна відмітити термінальну частину кривої, на підставі регресійного аналізу якої визначають параметри розподілу: k_l , як тангенс кута нахилу лінії регресії і AUC_{∞} , як точку її перетину з ординатою. Лінія регресії перетинається з ординатою (C) в точці ($C = AUC_{\infty} \cdot k_l$).

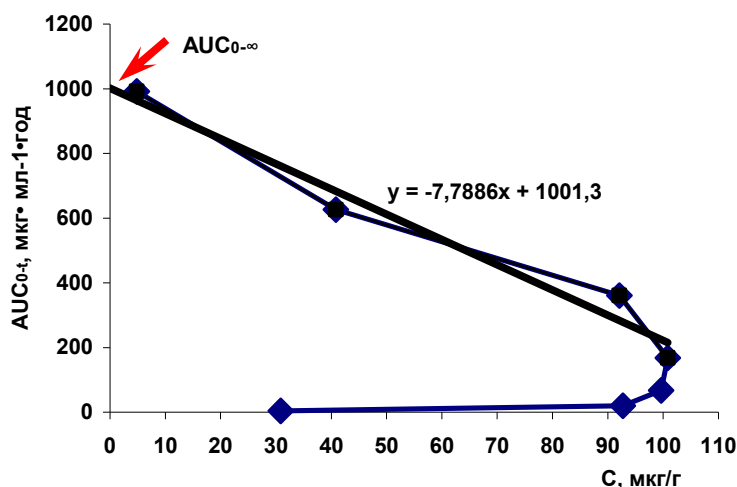
Площа під лінією регресії, (S_0) відповідно становить:

$$S_0 = \frac{(AUC_{\infty})^2}{2} \cdot k_l, \quad (10)$$

Крім того, ми можемо відмітити (і визначити кількісно, наприклад, методом «трапецій») площу (S_1) під кривою залежності C_t від AUC_{0-t} (див. рис.). Формально S_1 дорівнює:

$$S_1 = \int_{AUC_{0-t}=0}^{AUC_{0-t}=AUC_{\infty}} C_t \cdot d(AUC_{0-t}), \quad (11)$$

Для того, щоб трансформувати рівняння (11) до вигляду, що дозволяє використовувати цю величину у дискримінаційному аналізі, слід звернутися до основ позамодельного аналізу.



Графічна інтерпретація рівняння (9) з використанням результатів розподілу гермамиду між кров'ю і нирками тварин

Розподіл ЛЗ у всьому організмі, як і у будь-яких компартментах, можна представити як функцію розподілу випадкової величини щодо часу при дотриманні певних умов.

Розподіл випадкової величини характеризує функція розподілу (F_t) і щільність вірогідності (f_t):

$$f_t = \frac{dF_t}{dt}, \quad (12)$$

при $t=0$: $F_t=0$, при $t=\infty$: $F_t=1$.

Величина $(AUC_{0-t}) / (AUC_{\infty})$ відповідає функції розподілу випадкової величини (F_t). Тоді величина: $C_t / (AUC_{\infty})$ є щільністю її вірогідності (f_t).

Повернувшись до рівняння (17) і заздалегідь відзначивши, що:

$$\begin{cases} C_t = f_t \cdot AUC_{\infty}, \\ AUC_{0-t} = F_t \cdot AUC_{\infty}, \end{cases} \quad (13)$$

можемо його написати як:

$$S_1 = (AUC_{\infty})^2 \int_{F_t=0}^{F_t=1} f_t \cdot dF_t, \quad (14)$$

Оскільки з рівняння (14) виходить, що:

$$dF = f_t \cdot dt, \quad (15)$$

то:

$$\left\{ \begin{array}{l} C_t = \frac{D}{V} \cdot e^{-kt}, \\ C_t^2 = \left(\frac{D}{V}\right)^2 \cdot e^{-2kt}, \\ \int_0^{\infty} C_t \cdot dt = \frac{D}{V} \cdot \frac{1}{k} = AUC_{\infty}, \\ \int_0^{\infty} C_t^2 \cdot dt = \left(\frac{D}{V}\right)^2 \cdot \frac{1}{2k} = AUC_{\infty}^2, \\ AUC_{\infty}^2 = \frac{(AUC_{\infty})^2}{2} \cdot \{k\}, \end{array} \right. \quad (18)$$

де: D – введена доза ЛЗ; V – об'єм її розподілу в досліджуваному компартменті кінетичної схеми.

$$S_1 = (AUC_{\infty})^2 \int_0^{\infty} (f_t)^2 \cdot dt, \quad (16)$$

Представивши з рівняння (13) значення (f_t), можемо записати остаточний вираз:

$$S_1 = \int_0^{\infty} (C_t)^2 \cdot dt, \quad (17)$$

Величина S_1 може бути обчислена методом «трапецій» у відповідності з розробленим і представленим вище методом (на підставі величин C_t і AUC_{0-t}) як його продовження, або, незалежно від вищевикладеного підходу, методом «трапецій» величин C_t^2 і t . В обох випадках площа термінального сектора S_1 визначається як:

$C_{\text{мер}}^2 / 2 \cdot k$. У зв'язку з тим, що S_1 може використовуватися як показник, незалежний від площі під кривою C_t і AUC_{0-t} (див. рис.), і оскільки вона також є площею під кривою квадрата концентрації за часом (рівняння (17)), надалі будемо її позначати як (AUC_{∞}^2) .

Визначимо, чому дорівнює ця величина у різних типів кінетичних моделей і як вона співвідноситься з іншими їх позамодельними параметрами.

Для одночастинної моделі ми можемо відзначити, що:

Для одночастинної моделі зі всмоктуванням відповідно:

$$\left\{ \begin{aligned}
 C_t &= \frac{D}{V} \cdot \frac{k_1}{k_1 - k_2} \cdot (e^{-k_2 t} - e^{-k_1 t}), \\
 C_t^2 &= \left(\frac{D}{V} \right)^2 \cdot \frac{k_1^2}{(k_1 - k_2)^2} \cdot (e^{-2k_2 t} - 2e^{-(k_1+k_2)t} + e^{-2k_1 t}), \\
 \int_0^{\infty} C_t \cdot dt &= \frac{D}{V} \cdot \frac{1}{k_2} = AUC_{\infty}, \\
 \int_0^{\infty} C_t^2 \cdot dt &= \left(\frac{D}{V} \right)^2 \cdot \frac{1}{2k_2^2} \cdot \left(\frac{1}{\frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2}} \right) = AUC_{\infty}^2, \\
 AUC_{\infty}^2 &= \frac{(AUC_{\infty})^2}{2} \cdot \left\{ \frac{1}{\frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2}} \right\},
 \end{aligned} \right. \quad (19)$$

В обох випадках (див. останні рівняння систем рівнянь (18) і (19)) множники, укладені у фігурні дужки, є величинами, зворотними середньому часу перебування (*MRT*) ЛЗ у цих кінетичних схемах.

Величина *MRT* є першим крайовим моментом розподілу випадкової величини:

$$MRT = \frac{\int_0^{\infty} t^1 \cdot C_t \cdot dt}{AUC_{\infty}}, \quad (20)$$

Із рівнянь (18)-(20) випливає те, що для одночастинної та одночастинної зі всмоктуванням кінетичних схем запропонований нами

для аналізу фармакокінетики ЛЗ дискримінаційний критерій (ДК) дорівнює:

$$(ДК) = \frac{2AUC_{\infty}^2 \cdot MRT}{(AUC_{\infty})^2} = \frac{2AUC_{\infty}^2 \cdot AUMC}{(AUC_{\infty})^3} = 1, \quad (21)$$

Одночастинна та одночастинна зі всмоктуванням моделі є простими ланцюговими кінетичними схемами з одним і двома компартментами. Для того, щоб мати загальне уявлення про співвідношення величини ДК зі структурою (і кількістю компартментів) кінетичних схем, визначимо його значення для коміркової моделі з довільною кількістю камер, або комірок (*N*), об'ємом *V*:

$$\left\{ \begin{array}{l} C_{tN} = \frac{D}{(N-1)!} \cdot k^{(N-1)} \cdot t^{(N-1)} \cdot e^{-kt}, \\ \int_0^{\infty} C_{tN} \cdot dt = \frac{D}{k} = AUC_{\infty}, \\ \int_0^{\infty} C_{tN} \cdot t \cdot dt = \frac{ND}{k^2} = AUMC, \\ MRT = \frac{AUMC}{AUC_{\infty}} = \frac{N}{k}, \end{array} \right. \quad (22)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} C_{tN}^2 = \left[\frac{D}{(N-1)!} \right]^2 \cdot k^{2(N-1)} \cdot t^{2(N-1)} \cdot e^{-2kt}, \\ \int_0^{\infty} C_{tN}^2 \cdot dt = \frac{D^2}{k} \cdot \frac{(2N-2)!}{[(N-1)!]^2 \cdot 2^{(2N-1)}} = AUC_{\infty}^2, \\ DK = \frac{2N(2N-2)!}{[(N-1)!]^2 \cdot 2^{(2N-1)}} = \frac{2AUC_{\infty}^2 \cdot MRT}{(AUC_{\infty})^2}, \end{array} \right. \quad (23)$$

Розглянемо, як змінюється величина ДК (рівняння (23) з ускладненням коміркової моделі за допомогою послідовного збільшення кількості компартментів (N) у схемі (табл. 1).

Таблиця 1

Значення величини дискримінаційного критерію і супутніх розрахункових величин залежно від кількості компартментів коміркової моделі

N	(N-1)!	[(N-1)!] ²	(2N-2)!	2 ^(2N-1)	ДК
1	1	1	1	2	1,000
2	1	1	2	8	1,000
3	2	4	24	32	1,125
4	6	36	720	128	1,250
5	24	576	40320	512	1,367
6	120	14400	3628800	2048	1,476

Наданий приклад переконливо свідчить про те, що величина ДК ланцюгових моделей, що складаються більш ніж із двох компартментів,

більше одиниці і зростає з ускладненням моделі. Для найбільш простої із зірчастих – дво-частинної моделі (i=2) – ми можемо записати:

$$\left\{ \begin{array}{l} C_{1,t} = A_1 \cdot e^{-\alpha t} + A_2 \cdot e^{-\beta t}, \\ \alpha = \frac{k_{12} + k_{21} + k_{10} + \sqrt{\Delta}}{2}, \\ \beta = \frac{k_{12} + k_{21} + k_{10} - \sqrt{\Delta}}{2}, \\ \Delta = (k_{12} + k_{21} + k_{10})^2 - 4k_{21} \cdot k_{10}, \\ A_1 = \frac{D}{V_1} \left(\frac{\alpha - k_{21}}{\alpha - \beta} \right), \\ A_2 = \frac{D}{V_1} \left(\frac{k_{21} - \beta}{\alpha - \beta} \right), \end{array} \right. \quad (24)$$

Тоді:

$$\left\{ \begin{array}{l} \int_0^{\infty} C_{1,t} \cdot dt = \frac{A_1}{\alpha} + \frac{A_2}{\beta} = \frac{D}{V_1} \cdot \frac{1}{k_{10}} = AUC_{\infty}, \\ \int_0^{\infty} C_{1,t} \cdot t \cdot dt = \frac{A_1}{\alpha^2} + \frac{A_2}{\beta^2} = \frac{D}{V_1} \cdot \frac{1}{k_{10}} \cdot \left(\frac{k_{21} + k_{12}}{k_{10} \cdot k_{21}} \right) = AUMC, \\ MRT = \frac{AUMC}{AUC_{\infty}} = \frac{1}{k_{10}} \cdot \left(\frac{k_{21} + k_{12}}{k_{21}} \right), \end{array} \right. \quad (25)$$

Відповідно:

$$\left\{ \begin{array}{l} C_{1,t}^2 = A_1^2 \cdot e^{-2\alpha t} + 2A_1A_2 \cdot e^{-(\alpha+\beta)t} + A_2^2 \cdot e^{-2\beta t}, \\ \int_0^{\infty} C_{1,t}^2 \cdot dt = \frac{A_1^2}{2\alpha} + \frac{2A_1A_2}{\alpha + \beta} + \frac{A_2^2}{2\beta} = AUC_{\infty}^2, \end{array} \right. \quad (26)$$

Скориставшись значеннями A_1 , A_2 α і β з системи рівнянь (24), можемо записати:

$$AUC_{\infty}^2 = \frac{1}{2} \frac{D^2}{V_1^2} \left(\frac{1}{k_{10}} \right)^2 \left(\frac{k_{10}(k_{21} + k_{10})}{k_{12} + k_{21} + k_{10}} \right), \quad (27)$$

Тоді з (25) і (26) можемо визначити:

$$DK = 1 + \frac{k_{21} \cdot k_{10}}{(k_{21} + k_{10} + k_{12}) \cdot k_{21}} > 1, \quad (28)$$

Приведених прикладів достатньо, щоб визначити величину ДК як критерій, що дискримінує моделі одночастинні та одночастинні зі всмоктуванням (включаючи коміркову, де $k_{12}=k_{20}=k$) від решти типів – складніших, які характеризуються більш ніж двома процесами масопереміщення ЛЗ всередині системи і між системою та середовищем. Якщо величини ДК і критерію складності систем (N_i) > 1 , то модель складна ланцюгова; якщо $DK > 1$, $N_i < 1$ – складна зірчаста; при $DK > 1$, $N_i \approx 1$ – складна комбінована.

Оцінки складності кінетичних моделей процесів розподілу нових БАР в організмі тварин на підставі розроблених методів. Як було вказано вище, приведені критерії: N_i – оцінка складності кінетичної схеми і ДК – дискримінаційний критерій, дозволяють одержати точнішу інформацію при формалізації результатів фармакокінетичних експериментів при введенні нових похідних дифосфонатогерманатів. Обчислення даних величин для досліджуваних БАР та їх порівняльний аналіз дозволяють визначити тип моделі та орієнтовно до-

пустимий ступінь їх редукції. Як видно з табл. 2, величина критерію складності N_i майже у всіх досліджуваних органах і тканинах, незалежно від структури сполук, наближається до 1. Виняток становить центральний відсік – плазма крові, для якої характерні низькі значення величини критерію складності системи ($N_i < 1$), що передбачає зірчастий тип моделі, який описує їх функціонування. Величина ДК для даного відсіку більше одиниці у всіх досліджених БАР (1,27-1,46). Прості ланцюгові кінетичні схеми з одним і двома компартаментами (одночастинна та одночастинна зі всмоктуванням $N_i \approx 1$ і ДК = 1) характерні для легеневої тканини і нирок при введенні всіх трьох сполук; жирової тканини і печінки – при введенні нікогерму і гермаміду; головного мозку – при введенні нікогерму і гермакорду; серцевої тканини – для останньої БАР. Зірчастими моделями (як мінімум двочастинними) описуються процеси розподілу між кров'ю і серцевою та м'язовою тканинами при введенні нікогерму; для гермаміду – в селезінці і для гермакорду - в м'язовій тканині. Складніша кінетична схема, що є комбінаціями взаємозв'язаних процесами масопереміщення або біотрансформації, ланцюгових і (або) зірчастих моделей, відмічається для процесів розподілу гермаміду в головному мозку і гермакорду в жировій тканині.

Таблиця 2

Показники складності (критерій складності - N_i і дискримінаційний - ДК) кінетичної схеми розподілу БАР в органах і тканинах тварин

Орган (тканина)	нікогерм		гермамід		гермакорд	
	N_i	ДК	N_i	ДК	N_i	ДК
Серцева тканина	0,68	1,60	0,69	1,20	0,88	1,02
Селезінка	0,68	1,15	0,60	1,38	0,73	2,54
Легенева тканина	0,80	0,96	0,93	0,89	0,94	1,0
Головний мозок	0,87	0,99	0,88	2,78	1,06	0,86
М'язова тканина	0,76	1,46	0,80	1,20	0,58	1,34
Жирова тканина	0,92	1,02	0,87	1,0	0,75	1,46
Нирки	1,13	0,79	1,02	0,86	0,76	1,03
Печінка	0,86	0,87	0,78	0,96	0,83	1,54
Плазма крові	0,68	1,27	0,46	1,32	0,48	1,46

Очевидними результатами застосування розробленого комбінованого методу до аналізу

дослідних даних є запропоновані конкретні типи моделей, оптимальні для їх опису. Одночасно з

типом (зірчастим, ланцюговим, комбінованим) визначається складність моделей, тобто кількість компартментів, які найточніше описують кінетику масопереміщення досліджуваних речовин. Крім того, даний підхід перспективний при моделюванні і прогнозуванні впливу гістогематичних бар'єрів на процеси надходження в тканини і параметри накопичення досліджуваних сполук в організмі в умовах тривалого їх введення.

ВИСНОВКИ

1. На підставі розробки формального апарата дискримінаційного аналізу запропоновано новий критерій (дискримінаційний критерій) визначення типу кінетичних моделей розподілу БАР та ЛЗ в організмі.

2. Математично доведено, що за допомогою дискримінаційного критерію, незважаючи на складність всієї суми процесів масопереміщення дифосфогерманатів в організмі, оптимальним є опис їх кінетики достатньо простими моделями – одно- або двочастинними.

3. Незважаючи на розходження в структурі та фізико-хімічних властивостях дослідних сполук, кінетична схема їх розподілу між кров'ю (центральним відсіком) і тканинами (периферичними відсіками) є для більшості органів аналогічною.

4. Використання даного аналізу показало вплив гістогематичного бар'єра на процеси надходження гермамиду у головній мозок і можливість процесів накопичення гермакорду в жировій тканині.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Богатский А.В., Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г. Внутривеночная циркуляция ¹⁴С-феназепам и его метаболитов в организме белых крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1980.- № 1.- С.27-29.

2. Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. Биокинетика: Практический курс.- М.: Фазр-Пресс, 1999.- 715с.

3. Годован В.В. Позамодельний аналіз процесів розподілу нової біологічно активної речовини – дифосфонату германію з нікотиновою кислотою в організмі тварин // Клініч. фармація.- 2005.- Т. 9, № 4.- С. 36-42.

4. Годован В.В. Порівняльний позамодельний аналіз тропності нових похідних у ряді дифосфонатів германію до органів і тканин експериментальних тварин // Ліки.- 2006.- № 1.- С. 22-27.

5. Головенко Н.Я., Зиньковский В.Г., Середенін С.Б. Ферментативная модель фармакокинетики феназепам в организме мышей // Хим.-фарм. журн.- 1980. - № 12 - С. 14-18.

6. Кафаров В.В., Винаров А.Ю., Гордеев Л.С. Моделирование и системный анализ биохимических производств. – М: Медицина, 1985. – 280с.

7. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика.- М.: Медицина, 1980.- 421с.

8. Gabrielsson J., Weiner D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis, Concepts and Applications. 2nd ed. – Stockholm: Swedish Pharmaceutical Press, 1998. – 269p.

9. Keleti T. Basic enzyme kinetics. – Budapest: Akademiai Kiado, 1986. – 435 p.



УДК 616.12-071.3:572.5

*А.А. Инджикюлян,
С.В. Козлов*

СОМАТОТИПОВІ ОСОБЛИВОСТІ ДЕЯКИХ МОРФОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СЕРЦЯ ЛЮДИНИ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра анатомії людини
(зав. – д.мед.н., проф. В.О. Козлов)
кафедра патологічної анатомії і судової медицини
(зав. – д.мед.н., проф. І.С. Шпонька)*

Ключові слова: *серце,
антропометрія, соматотип*
Key words: *heart, anthropometry,
somatic type*

Резюме. *Материалом для исследования послужили тела мужчин зрелого возраста (21-55 лет) в количестве 196, умерших от причин, не связанных с патологией сердечно-сосудистой системы. Для достижения цели исследования проводили антропометрию, кардиометрию, гистометрию стенки сердца, определяли соматотип исследуемых. Изучены соматотипические особенности кардиометрических параметров у мужчин зрелого возраста. Определение соматотипа проводили в соот-*

ветствии с математической схемой соматотипирования по Хит-Картеру. Установлено, что средние значения массы сердца, его объема, длины, периметра на уровне венечной борозды и на уровне полувысоты его желудочков, диаметр кардиомиоцитов, удельный объем кардиомиоцитов имели достоверные отличия в зависимости от типа конституции.

Summary. 196 men of mature age (21-55 years), died of causes not connected with pathology of the cardiac-vascular system were the issue for the research. During this research anthropometric, cardiometric, histometric investigation of heart walls was performed, somatic type of the explored subjects was determined. Somatotypical features of cardiometric parameters in mature age men were studied. Determination of somatic type was conducted in accordance with mathematical scheme of somatotyping by Heath-Carther. It was established, that mean values of heart mass, its volume, length, perimeter at the level of coronal sulcus and at the level of semiheight of its ventricles, diameter of cardiomyocytes, specific volume of cardiomyocytes had reliable differences which depending on the type of constitution.

Сучасні вчення про конституцію людини мають у своєму розпорядженні значну кількість фактів, що підтверджують взаємозв'язок функціональних параметрів серцево-судинної системи з антропометричними [2,5,6,9,11,12,14]. Дослідження, присвячені вивченню взаємозв'язків морфометричних показників серця з конституціональними характеристиками тіла, в більшості своїй суперечливі [10, 13]. Це пов'язано, з одного боку, з відсутністю стандартного підходу при кардіометрії у морфології [4], з іншого – з використанням різних конституціональних схем [8,15]. У медичній і спортивній антропології на сьогоднішній день визнана універсальною схема соматотипування людини за методикою Хіт-Картера [15], що дозволяє визначати морфологічний статус людини в даний момент часу. Найбільш інформативними методами дослідження кардіометричних параметрів у нормі і при патології є способи, описані в роботах [1,7]. Метою дослідження є вивчення соматотипових особливостей кардіометричних параметрів у чоловіків зрілого віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Матеріалом для дослідження послужили тіла чоловіків зрілого віку (21-55 років) у кількості 196, померлих від причин, не пов'язаних із патологією серцево-судинної системи. Для досягнення мети дослідження проводили антропометрію, кардіометрію, гістометрію стінки серця, визначали соматотип досліджуваних. Подальше дослідження включало статистичну обробку отриманих результатів. Антропометричне дослідження проводилось за стандартною схемою В.В. Бунака та включало вимірювання 17 розмірів обхватів тіла, 8 діаметрів, ширину дистальних епіфізів, 7 подовжніх і поперечних розмірів, товщину підшкірно-жирових складок у 9 ділянках

тіла, трьох поперечних розмірів тазу. Розміри обхватів вимірювали сантиметровою стрічкою з точністю до 0,5 см, ширину дистальних епіфізів, діаметри і поперечні розміри - штангенциркулем з точністю до 0,1 см, товщину підшкірно-жирових складок – каліперциркулем із площею контактних поверхонь 90 мм² і постійним тиском 10 г/мм². Масу тіла визначали на спеціальних медичних вагах із точністю до 0,1 кг. Визначення соматотипу проводили відповідно до математичної схеми соматотипування за методикою Хіт-Картера [15]. Після вилучення серця з грудної порожнини і промивання його порожнин проводили вимірювання маси (г), об'єму (мл), довжини (см), ширини (см), товщини (см) і периметру серця (см), аорти (мм) і легеневого стовбура (мм). Для візуалізації клітинно-тканинних компонентів стінки серця проводили виготовлення гістологічних зрізів із подальшим їх забарвленням гематоксилін-еозином. На гістологічних препаратах визначали діаметр кардіоміоцитів, питомий об'єм кардіоміоцитів, питомий об'єм гемокапілярів. Статистична обробка отриманих результатів проводилася в пакеті "STATISTICA 5.5" для Windows (ЦНДЛ ВНМУ ім. М.І.Пірогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Весь матеріал згідно зі схемою соматотипування за методикою Хіт-Картера був розділений на 4 групи: мезоморфний (29,59%), екоморфний (28,57%), середній збалансований (25%) та ендоморфний (16,84%) тип конституції. Аналіз значень маси серця встановив, що маса серця у представників ендоморфного і мезоморфного типу конституції була достовірно вище ($p < 0,05$), ніж у представників екоморфного і середнього збалансованого типу конституції (рис.1). Також значення маси серця у ендоморфів

і мезоморфів були достовірно більше ($p < 0,05$) середньогрупового значення, а у екторморфів – менше. Відмінності між значеннями представників решти конституціональних груп не

мали достовірного характеру. Крім того, значення маси серця у екторморфів, порівняно з рештою типів конституції, мали менше значення середньоквадратичного відхилення.

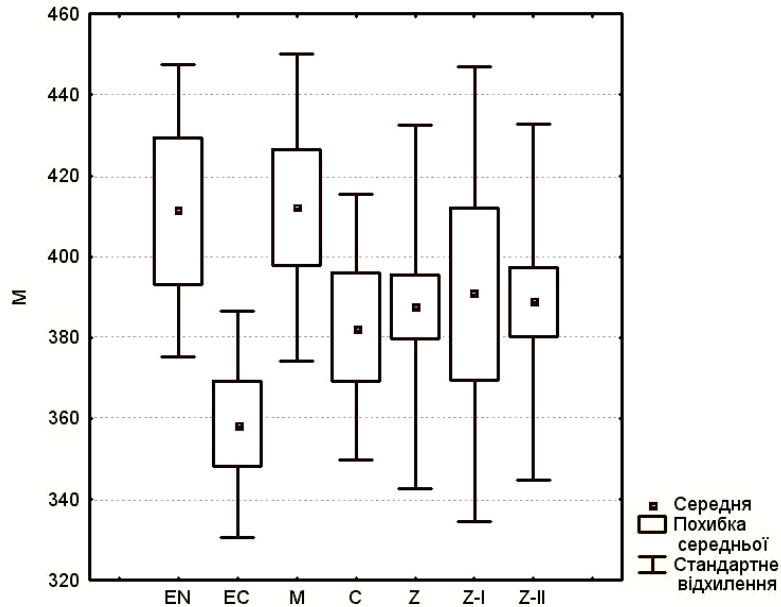


Рис.1. Маса серця чоловіків зрілого віку залежно від соматотипу і вікового періоду. Тут і далі: EN–ендоморфний, EC–екторморфний, M–мезоморфний, C–середній збалансований тип конституції; Z– зрілий віковий період, Z-I–перший зрілий віковий період Z-II–другий зрілий віковий період

При зіставленні об'ємів серця у представників різних соматотипів було встановлено, що його значення у ендоморфів, мезоморфів і представників середнього збалансованого типу кон-

ституції були достовірно вище ($p < 0,05$) за значення екторморфів (рис.2). Крім того, показник об'єму серця у екторморфів достовірно нижче середньогрупового значення.

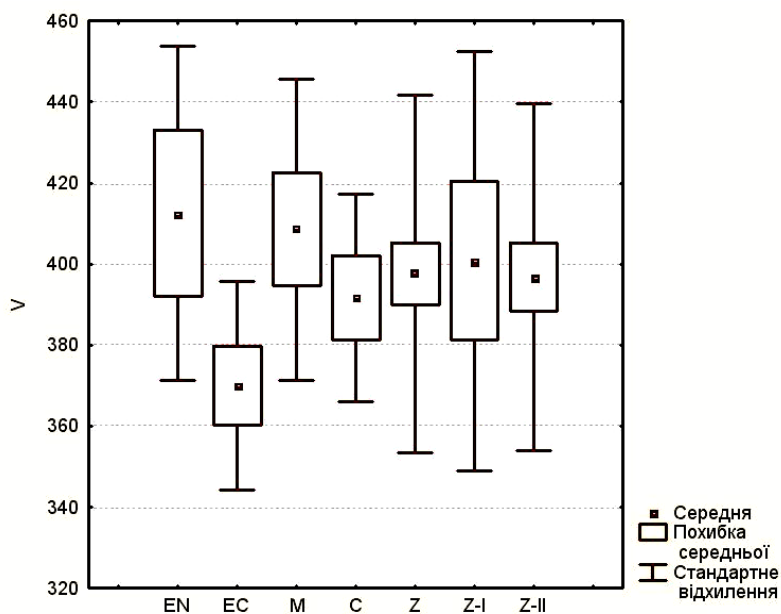


Рис.2. Об'єм серця чоловіків зрілого віку залежно від соматотипу і вікового періоду

Аналіз значень довжини серця також виявив деякі соматотипові закономірності. Так, довжина серця у ендоморфів, мезоморфів і представників середнього збалансованого типу конституції була достовірно ($p < 0,05$) більше, ніж у ектоморфів (рис. 3). Довжина серця у мезоморфів також більше середньогрупового значення. У випадку з довжиною серця більше значення середньоквадратичного відхилення мали представники ектоморфного соматотипу, що свідчило

про те, що у представників інших соматотипів цей морфометричний параметр у генеральній сукупності був менш мінливий, ніж у ектоморфів. Так само звертає на себе увагу менший розкид довірчих інтервалів у представників другого зрілого періоду в порівнянні з першим, що теж свідчило про меншу варіабельність довжини серця в другому зрілому віковому періоді в порівнянні з першим.

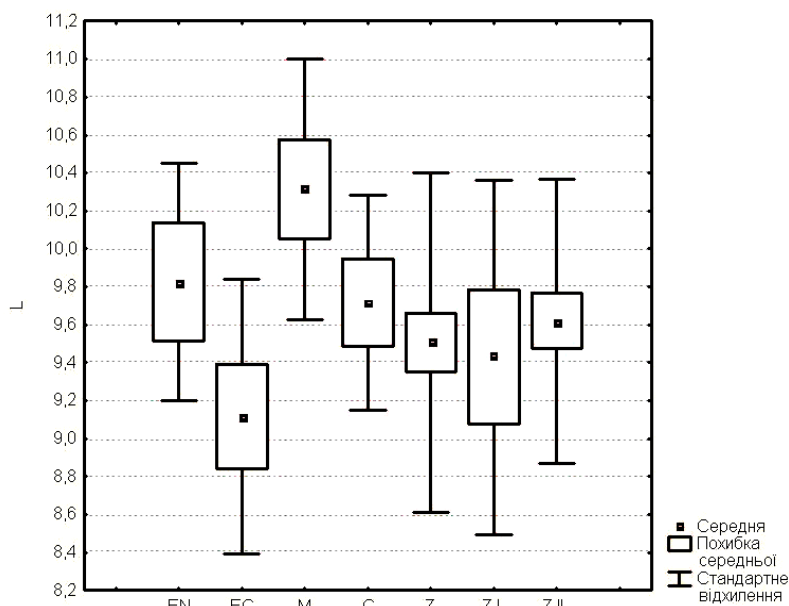


Рис. 3. Довжина серця у чоловіків зрілого віку залежно від соматотипу і вікового періоду

Результати аналізу ширини серця не виявили вірогідних конституціональних відмінностей (рис. 4).

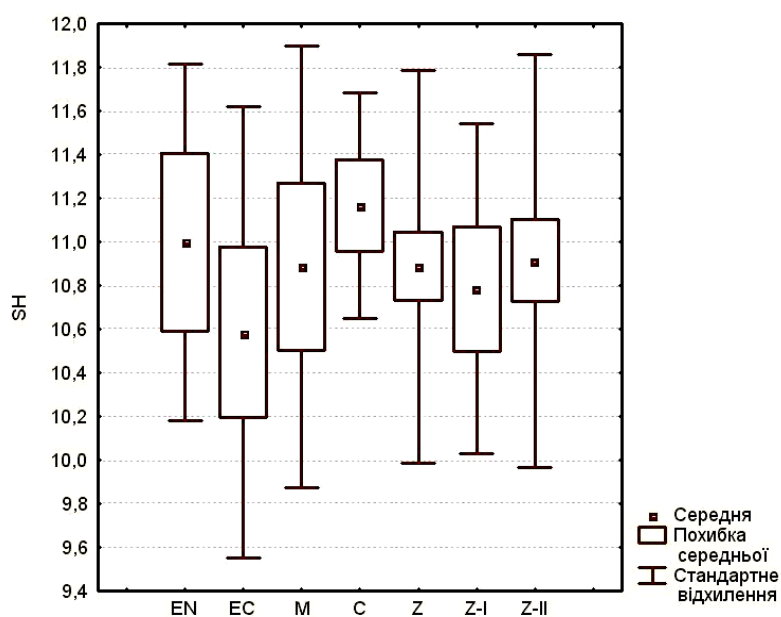


Рис. 4. Ширина серця чоловіків зрілого віку залежно від соматотипу і вікового періоду

Зіставлення значень товщини серця у чоловіків зрілого віку встановило, що середнє значення для представників ендоморфного соматотипу було вірогідно ($p < 0,05$) вище, ніж у представників екторморфного і мезоморфного соматотипу, тоді як у представників середнього збалансованого типу конституції ця ознака була дуже варіабельна і вірогідних відмінностей в порів-

нянні з іншими соматичними типами не мала. Слід також відзначити менше значення стандартного відхилення цієї ознаки у представників другого зрілого вікового періоду в порівнянні з першим, що може свідчити про зниження варіабельності значення передньо-заднього розміру серця з віком (рис. 5).

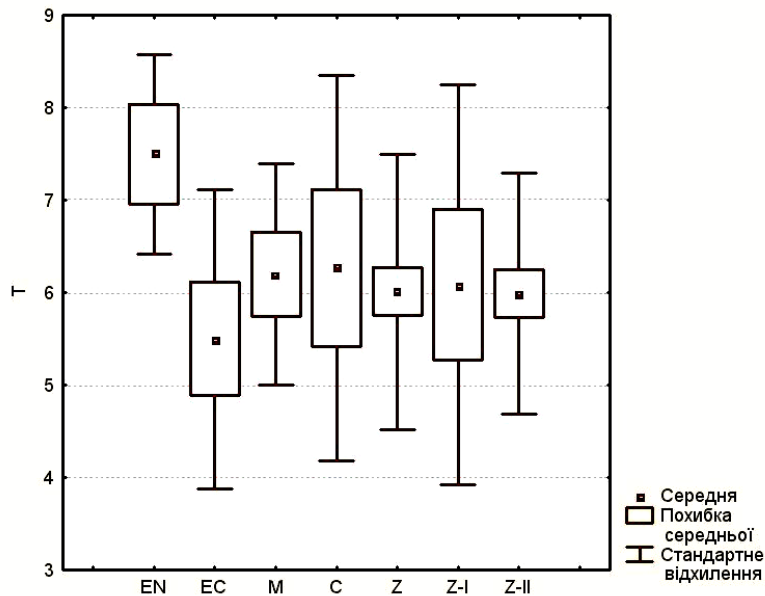


Рис.5. Товщина серця чоловіків зрілого віку залежно від соматотипу і вікового періоду

При аналізі периметра аорти в досліджуваних соматичних групах було встановлено його вірогідно ($p < 0,01$) більше значення у представників другого зрілого періоду в порівнянні з першим (рис. 6). Вірогідних конституційних відмінностей

в значенні периметра аорти не виявлено, проте найбільшою варіабельністю значення даного морфометричного показника відрізнялися представники екторморфного соматотипу, тоді як у мезоморфів він мав найменшу варіабельність.

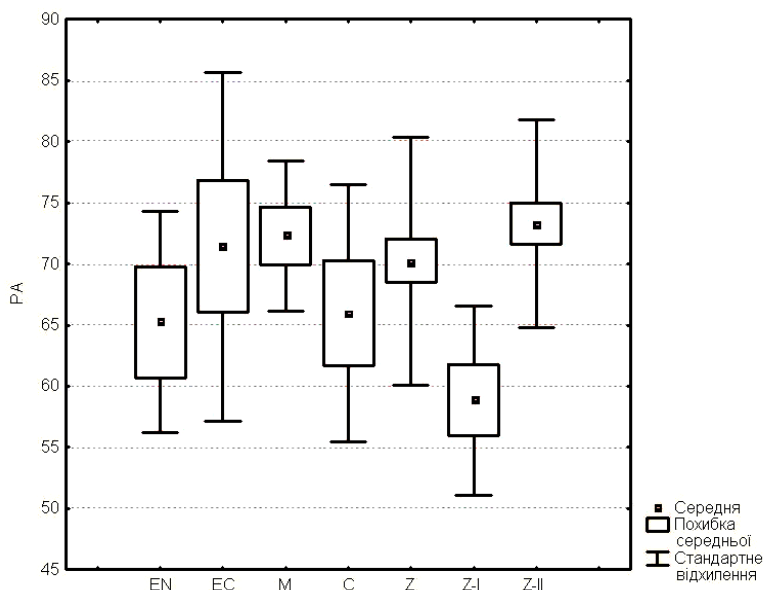


Рис.6. Периметр аорти серця чоловіків зрілого віку залежно від соматотипу і вікового періоду

Периметр легеневого стовбура у ендоморфів, мезоморфів і представників середнього збалансованого типу конституції був достовірно ($p < 0,05$) більше, ніж у екторморфів, що мали велике значення середньоквадратичного відхилення від

середньостатистичного значення (рис. 7). Крім того, значення даного морфометричного параметра було достовірно нижче середньогрупового показника.

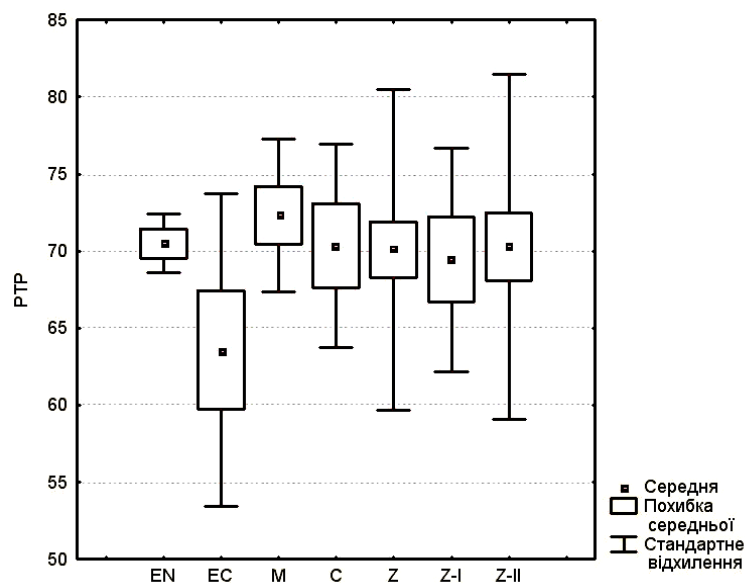


Рис.7. Периметр легеневого стовбура чоловіків зрілого віку залежно від соматотипу і вікового періоду

Товщина стінки правого, лівого шлуночка, а також міжшлуночкової перегородки достовірних конституціональних відмінностей не проявила.

При зіставленні значень периметра серця на рівні вінцевої борозни залежно від типу конституції була виявлена більш виражена в порівнянні з окремо вимірюваними показниками товщини і

ширини серця соматотипологічна залежність. Так, периметр серця на рівні вінцевої борозни у мезоморфів і ендоморфів був достовірно ($p < 0,05-0,01$) більшим у порівнянні з екторморфами і представниками середнього збалансованого типу конституції значення (рис. 8).

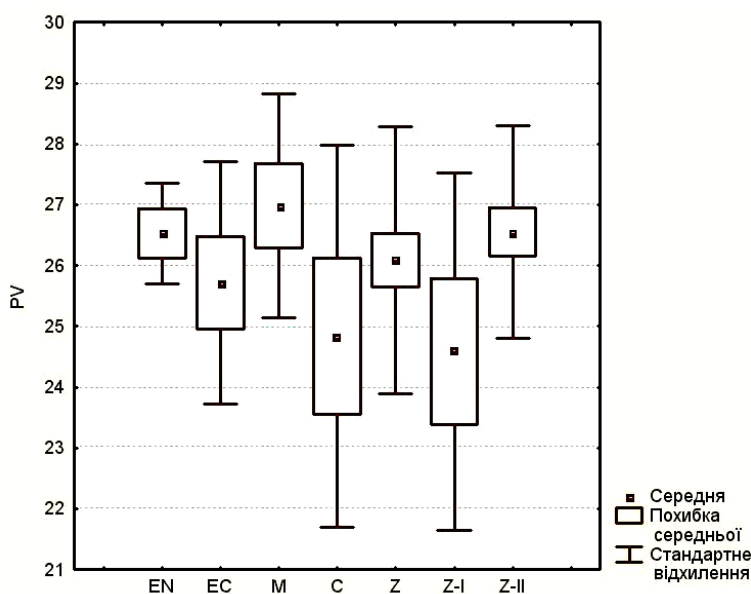


Рис.8. Периметр серця на рівні вінцевої борозни чоловіків зрілого віку залежно від соматотипу і вікового періоду

Периметр серця на рівні напіввисоти шлуночків у мезоморфів мав достовірно вищі значення, у порівнянні з представниками решти типів конституції. Крім того, у мезоморфів значення цього морфометричного показника були віро-

гідно ($p < 0,01$) вище, а у представників середнього збалансованого типу конституції – вірогідно нижче ($p < 0,01$) середньогрупового значення (рис. 9).

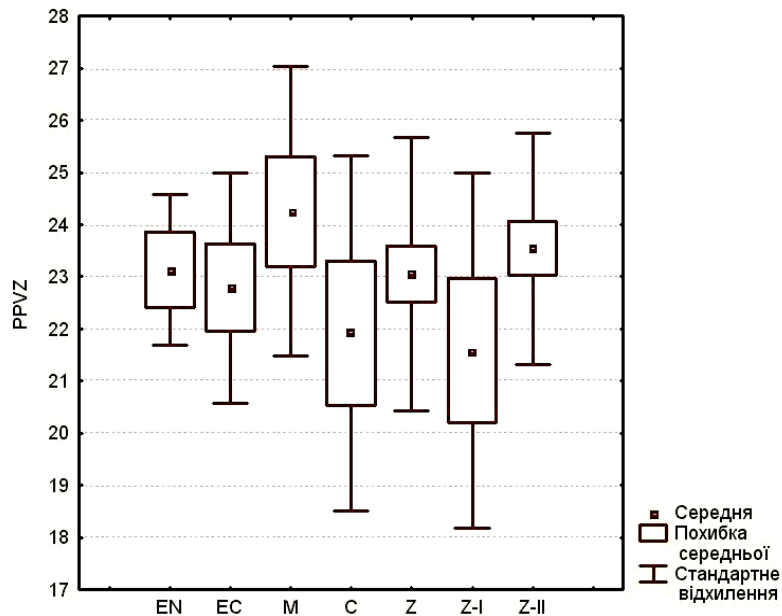


Рис.9. Периметр серця на рівні напіввисоти серця чоловіків зрілого віку залежно від соматотипу і вікового періоду

Гістометричний аналіз стінки серця показав, що діаметр кардіоміоцитів та питомий об'єм кардіоміоцитів були достовірно більші ($p < 0,05$) у мезоморфів у порівнянні з екторморфами. При зіставленні з іншими соматотипами вірогідних відмінностей цих показників нами не виявлено. Показник питомого об'єму капілярів також достовірних конституціональних відмінностей не виявив. При порівнянні цих гістометричних показників у двох вікових групах було встановлено, що діаметр кардіоміоцитів, питомий об'єм кардіоміоцитів достовірно були більшими ($p < 0,05$) у другому віковому періоді, що узгоджується з даними [3].

ПІДСУМОК

Таким чином, нами був виявлений цілий ряд морфометричних параметрів серця, що мають соматотипологічні особливості. Середні зна-

чення маси серця, його об'єму, довжини, периметра серця на рівні вінцевої борозни і на рівні напіввисоти його шлуночків, діаметр кардіоміоцитів, питомий об'єм кардіоміоцитів мали достовірні відмінності залежно від типу конституції. Значення товщини і ширини серця, товщина стінки правого і лівого шлуночка, а також міжшлуночкової перегородки не мали достовірних відмінностей залежно від типу конституції.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати дозволяють провести порівняльний аналіз морфометричних параметрів серця з антропометричними характеристиками будови тіла, оцінити їх взаємозв'язок, а також розробити регресійні моделі морфометричних показників серця залежно від статі, віку і особливостей будови тіла.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г.Г., Яблучанский Н.И., Губенко В.Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса. – М.: Медицина, 1981. – 189 с.

2. Владимірова Я.Б. Антропометрическая характеристика и различия морфологических показателей сердца мужчин различных соматотипов в условиях

гипертрофии левого желудочка // Материалы конф. «Актуальные вопросы интегративной антропологии». – Красноярск, 2001.- Т.1.- С.72-76.

3. Гнатюк М.С. Морфометрическая характеристика сердца при заболеваниях, сопровождающихся его гипертрофией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 1978. – 24с.

4. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей: Для врачей-патологоанатомов. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1988. – 133с.

5. Данные электрокардиографии в сопоставлении с типами конституций у больных с артериальной гипертензией среди коренных жителей республики Алтай / Вахрушев А.К., Ковалёва Ю.В., Подхомутников В.М., Шумейко Н.И. // Материалы конф. «Актуальные вопросы интегративной антропологии». – Красноярск, 2001. - Т.1.- С.70-71.

6. Ионина С.В. Морфотипологическая характеристика жителей Тюменской области юношеского возраста во взаимосвязи с показателями сердечно-сосудистой системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2003. – 22 с.

7. Морфометрия сердца в норме / Г.С.Кириякулов, Н.И.Яблчанский, В.Е.Шляхвер, Т.В.Рябцева. – К.: Выща шк., 1990. – 152 с.

8. Никитюк Б.А., Корнетов Н.А. Интегративная биомедицинская антропология. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1998.- 195с.

9. Особенности параметров центральной гемодинамики та спірометричних показників зовнішнього дихання у міських дівчаток різних соматотипів / Л.А. Сарафинюк, Л.С. Гудзевич, І.М. Кириченко та ін. // Таврич. мед.-биол. вестн.– 2006.– Т. 9, №3, ч. 2.– С. 123-126.

10. Петрова М.М. Телосложение и коронарная болезнь сердца: (обзор лит.) // Материалы конф. «Актуальные вопросы интегративной антропологии». – Красноярск, 2001.- Т.1.- С.152-157.

11. Сарафинюк П.В. Взаємозв'язки ехокардіографічних розмірів серця і антропо-соматотипологічних характеристик у здорових міських підлітків // Вісн. морфології. – 2003.- Т.9, №1.- С.128-131.

12. Стефаненко І.С. Особливості соматотипу чоловіків, хворих на ІХС, в залежності від характеру перебігу захворювання // Вісн. морфології.- 1999.- Т.5, №2.- С.200-201.

13. Шапаренко Є.Г. Інформаційні кардіометричні моделі серця, визначені з урахуванням будови тіла, у людей різних вікових груп // Вісн. морфології.- 2005. – №1.- С.128-130.

14. Шапаренко П.П., Денисюк В.І., Шапаренко Г.П. Тіло людини, серце, гіпертонічна хвороба. – Вінниця: 2000.- 133 с.

15. Carter J.L., Heath V.H. Somatotyping – development and applications.- Cambridge University Press: 1990.- 504р.



УДК: 614.253.4:371.59:37.015.3

**Г.В. Дзяк,
Т.О. Перцева,
Л.Ю. Науменко,
Т.В. Святенко**

*Дніпропетровська державна медична академія
(ректор – академік АМН України, проф. Г.В. Дзяк)*

Ключові слова: виховна робота, вуз, лікар
Key words: educational work, high school, doctor

ВИХОВНА РОБОТА У ВУЗІ ЯК ЗАСІБ ФОРМУВАННЯ ЛІКАРЯ ТА ГРОМАДЯНИНА

Резюме. Актуальність статті обумовлена тем, що проблема гуманітарного виховання в вищих навчальних закладах України прочно пов'язана з інтеграцією нашої країни в Європу. Головним напрямком перебудови вітчизняної вищої школи є особистісно орієнтоване навчання, тобто персоналізація і навчання, і виховання. В статті наведено основні результати різноманітних і численних видів педагогічної діяльності, які були орієнтовані на вирішення першочергових фундаментальних завдань виховання в вузі на сучасному етапі. Виховання і соціалізація одареної молоді – значуща проблема, яка сьогодні в центрі уваги педагогів і психологів. Показано, що головне місце в цій діяльності займають питання розробки і удосконалення нових форм і методів реалізації державної молодіжної політики нашої країни, де основним ланкою є студентське самоуправління як психолого-педагогічний спосіб виховання у майбутнього лікаря адекватних часам рис особистості.

Symmary. *The actuality of the article is caused by the fact that problem of humanitarian education in higher educational institutions of Ukraine is strongly connected with integration of our country into Europe. The main trend of reorganization of the domestic higher school is individually – focused education, that is personification both of training and upbringing. In the article the main totals of miscellaneous and numerous forms of pedagogical activity, which were oriented on the solution of immediate fundamental problems of education at high school at present stage are given. Education and socialization of the gifted youth is an important problem, which is in the center of teachers' and psychologists' attention today. It was shown, that problems of elaboration and advancing of the new forms and methods of implementation of state youth policy of our country occupy main place in this kind of activity. The main link is the students self-government as a psychology-pedagogical means of education of up-to date, adequate to time, personal features in the future doctor.*

Закон України «Про вищу освіту» визначає гуманізм як основний принцип освіти. Реформування вищої школи полягає у впровадженні в навчально-виховний процес гуманістичних поглядів на студента як на вільну духовну особистість, яка має потребу у саморозвитку та самореалізації. Тільки педагогіка партнерства, демократичні відносини між викладачем і студентом у межах взаємоповаги та взаємовимогливості спроможні формувати свідомого громадянина, вільну людину і подолати всі труднощі на шляху оволодіння фахом.

Ціль виховного процесу у ДДМА – формування конкурентноспроможного фахівця – професіонала, освіченої людини з пануючим національним світоглядом, патріотично спрямованої, з високою працездатністю, що базується на здоровому способі життя, творчої особистості, самодостатньої, ініціативної, комунікабельної, з розвинутим почуттям милосердя, громадянина і сім'янина.

Задачі виховної роботи полягають у створенні сприятливих умов для самовиховання майбутнього лікаря, розвитку усіх його здібностей, у допомозі в реалізації його життєвого задуму і підтримці активності на цьому шляху самої молоді людини. Керівництво виховним процесом у ДДМА здійснюється Радою з координації та проведення державної молодіжної політики, очоленою ректором. До складу ради входять проректор з навчально-виховної роботи, проректор з науково-педагогічної роботи, помічники проректорів з гуманітарного виховання та виховної роботи у гуртожитках, декани, заступники деканів з виховної роботи, голова Студентської ради самоврядування ДДМА, голова ради кураторів ДДМА. Основу виховного процесу становить студентське самоврядування, розпочате у медичній академії з 1992 року [3]. Достатньо швидкий відхід від авторитарної педагогіки у ДДМА зумовлений давніми гуманістичними традиціями

вузу – концепція гуманізації та гуманітаризації освіти і виховання ДДМА створена у 1993 році, одна з перших у вузах регіону. Концепція оновлювалась, доповнювалась, удосконалювалась адекватно змінам у суспільстві і сьогодні тісно узгоджена з майбутнім фахом, охоплює усі курси, має своєю метою впровадження гуманістичних поглядів та переконань у навчально-виховний процес. На обласному конкурсі аналогічних концепцій вузів Дніпропетровщини медична академія відзначена у числі переможців.

Головні напрями виховного процесу у ДДМА.

Згідно з концепцією гуманізації та гуманітаризації освіти і виховання ДДМА головними напрямками виховної роботи в академії були:

- студентське самоврядування як засіб виховання активної громадянської позиції, забезпечення партнерства студентів в управлінні вищою освітою,
- професійне виховання,
- виховання патріотизму і національної самосвідомості,
- правове виховання,
- виховання здорового способу життя,
- екологічне виховання,
- виховання відповідального ставлення до сім'ї, материнства і батьківства,
- виховання загальної культури, прагнення до змістовного дозвілля,
- психологічна допомога, психологічні та соціологічні дослідження проблем і тенденцій у студентському середовищі.

У втіленні усіх вищевказаних напрямів виховної роботи основну рушійну силу становить студентське самоврядування. Молодь не тільки творчо неординарно здійснює запропоновані викладачами заходи, але висуває, відстоює і реалізує власні значущі ініціативи.

У зв'язку з реформуванням вищої школи в Україні головним напрямом державної освітньої політики стала особистісно орієнтована освіта.

Такий підхід вже утвердився в навчанні. Сьогодні у центр уваги ставиться особистісно орієнтоване виховання [1]. Керівництво і викладачі академії у співпраці з лабораторією психофізіологічних досліджень ДДМА об'єднують свої зусилля у напрямку персоналізації виховного процесу.

Психолого-педагогічні засоби особистісно орієнтованого виховання, застосовані педагогічним колективом ДДМА.

1. Надання студенту можливості вибору різноманітної творчої діяльності – підтримка ініціативи молоді в організації багатьох студентських об'єднань різної спрямованості та клубів «за інтересами».

2. Сприяння організації та діяльності професійних благодійних волонтерських об'єднань студентів-медиків як засобу соціалізації майбутнього лікаря і формування моральної звички.

3. Використання художньої самодіяльності студентів як засіб виховання творчої особистості і створення соціального оптимізму молоді.

4. Педагогіка партнерства як необхідність зацікавленої причетності викладачів до усіх сфер діяльності студентства, але без зайвого піклування і авторитарності.

5. Добір викладачів на посаду куратора за добровільним бажанням. Надання переваги у доборі особистостям з демократичними педагогічними поглядами, гуманітарною освіченістю, розумінням вікової психології молоді, з науковим потенціалом діючого дослідника, що створює магію Вчителя. У ДДМА кураторів мають не тільки академічні групи та курси, але і всі студентські об'єднання.

6. Надання студентам допомоги щодо організаційних, психолого-педагогічних та методичних засад студентського самоврядування без надмірного контролю та втручання з боку адміністрації та викладачів.

7. Пошук та підтримка обдарованої молоді як у професійній галузі, так і в гуманітарній сфері. Наступництво середніх та вищих навчальних закладів у справі підтримки самореалізації і соціалізації обдарованої молоді.

Зміст виховної роботи.

Студентське самоврядування як засіб виховання активної громадянської позиції, забезпечення партнерства студентів в управлінні вищою освітою.

Студентська рада самоврядування ДДМА об'єднує депутатів від кожного курсу, суспільних (студентських) деканів та профоргів факультетів, голів студрад гуртожитків, центрів, клубів, товариств та інших студентських об'єд-

нань, голову профкому студентів, членів Вчених рад факультетів та академії, членів комітету у справах сім'ї та молоді (КССМ). Обраний голова Студради ДДМА обіймає і посаду голови КССМ ДДМА.

Відповідно вимогам Болонської декларації та наказам Міністерства освіти і науки щодо забезпечення повноправного партнерства студентів в управлінні вищою освітою Рада з координації та проведення державної молодіжної політики створює умови реалізації молодіжних ініціатив в усіх площинах студентського життя [2]. Органи студентського самоврядування залучаються до оптимізації навчально-виховного процесу, підтримується студентська ініціатива в проведенні молоддю самостійних соціологічних опитувань щодо з'ясування причин, які негативно впливають на навчання. Доповіді студентських лідерів з аналізом вказаної проблеми заслуховуються та обговорюються на Вченій раді ДДМА, приймаються адекватні рішення. З метою посилення взаємодії Вчених рад факультетів та академії з студентським самоврядуванням у розв'язуванні питань управління освітою до порядку денного засідань Вчених рад включаються виступи студентів-членів Вченої ради, обговорюється і враховується точка зору молоді у прийнятті відповідальних рішень. Голова Студентської ради самоврядування ДДМА постійно присутній на оперативних засіданнях, які щотижня проводить ректор з керівництвом академії, і тому має можливість вирішувати питання студентського життя з ректором, проректором, деканом та керівниками інших підрозділів.

Виховна робота – частина службової діяльності не тільки викладацького складу, але усіх співробітників академії: студентське самоврядування працює з лабораторією психофізіологічних досліджень, редакцією газети «Пульс», фондом підтримки талановитої молоді, Народним музеєм ДДМА, радою ветеранів, жінрадою, бібліотекою.

Студентська рада академії має постійні зв'язки з місцевими та державними органами влади, а також з органами студентського самоврядування інших вузів через роботу у міській та обласній молодіжних радах (депутати – медики визнаються серед найбільш активних і впливових), через роботу студентів ДДМА депутатами районних рад Дніпропетровська, шляхом видання і розповсюдження обласного молодіжного бюлетеня «Молодь Придніпров'я» (медики були ініціаторами і організаторами цього бюлетеня, а студента медакадемії обрано на посаду

головного редактора), через активну участь у студентських форумах – обласних, всеукраїнських, міжнародних.

Керівництво академії всебічно підтримує студентські ініціативи щодо зв'язку з міжнародними молодіжними організаціями, прагнення молоді до європейської інтеграції, намагається надати студентству якнайбільше можливостей міжнародного обміну та відвідування закордонних навчальних закладів і фахових структур.

З метою підсилення зворотного зв'язку адміністрації зі студентством у навчальних корпусах та гуртожитках розміщені поштові скриньки для збору пропозицій та зауважень студентів, що стосуються різних сторін студентського життя, працює «телефон довіри». Цей матеріал керівництво аналізує з залученням кураторів, робить висновки та приймає рішення, які оперативно доводяться молоді через органи студентського самоврядування на різних рівнях – від академічної групи до засідання Ради студентського самоврядування ДДМА, оприлюднюються на шпальтах газети академії «Пульс».

Навчання молодіжних лідерів здійснюється на рівні академії (збори студентського активу), району – семінари у Жовтневому райвиконкомі, міста – «Школа лідера» у міськвиконкомі, Києва – «Школа молодого політика».

Керівництво академії розглядає самоврядування студентів як конкретну реалізацію їх громадянських прав, як виховання свідомого активного громадянина [5].

Професійне виховання: деонтологічна тематика в лекціях та практичних заняттях усіх кафедр; традиційна загальноакадемічна декада деонтології; конкурси на краще знання окремих медичних дисциплін; соціально значуща робота студентських професійних об'єднань (Молодіжна лікарська асоціація Дніпропетровщини – МЛАД та студентський благодійний центр медичної і соціальної допомоги «Надія»); конференції, «круглі столи» з питань ринкових відносин у медицині та молодіжного підприємництва в галузі приватної медицини і фармації.

Виховання патріотизму і національної самосвідомості: виховання любові і поваги до Батьківщини в аудиторній та позааудиторній роботі усіх кафедр – висвітлення досягнень української наукової думки, здобутків української культури та історичної спадщини; нетрадиційні заняття на кафедрах українознавчого профілю з запрошенням народних митців, акторів театру української драми ім. Т.Г. Шевченка, з відродженням народних свят та звичаїв; робота Історико-культурного центру запорізького козацтва

та історичного краєзнавства ДДМА, кабінету українознавства, студентського історико-етнографічного об'єднання «Берегиня» - єдиного в регіоні створеного студентами музею народного побуту, унікальні експонати якого неодноразово були даровані Історичному музею ім. Д.І. Яворницького; співпраця з робітниками Історичного музею; сумлінна праця колективу народного музею ДДМА по вихованню у студентів поваги і гордості до Alma Mater; виховання любові до «малої Батьківщини» - краєзнавчі та історичні екскурсії; участь молоді в організації та проведенні заходів, присвячених знаменним державним та історичним подіям; воєнно-патріотична робота кафедри військової медицини; студентські конференції; конкурси з патріотичної та національної тематики.

Правове виховання: викладання правових дисциплін з урахуванням професійного профілю; позааудиторна робота викладачів і кураторів; робота координаційно-методичної ради з правової освіти і виховання студентів (з 1996 року), семінар з правового навчання викладачів при Вченій раді ДДМА; рубрика «Юридична консультація» у газеті академії «Пульс»; постійна експозиція правової літератури у бібліотеці; традиційний щорічний конкурс з найкращих правових знань для студентів усіх факультетів (розроблено положення); консультації студентів по зверненню юрисконсультом ДДМА та створення ним низки правових документів для внутрішнього призначення; робота студентського гуртка правових знань; конференції, «круглі столи», диспути по тематиці правових знань медичних працівників.

Виховання здорового способу життя: тематика здорового способу життя як обов'язкова профільна частина навчальних програм усіх кафедр і позааудиторної виховної роботи; робота комісії «За здоровий спосіб життя» (з 1995 року); студентський волонтерський рух по профілактиці негативних явищ серед учнівської молоді міста (лекції, бесіди-діалоги, конкурси студентських плакатів у середніх та вищих навчальних закладах, проведення масштабних акцій); співпраця з обласним центром здоров'я; оздоровча спрямованість роботи кафедри фізичної реабілітації, спортивної медицини і валеології та спортивного клубу ДДМА, спортивно-оздоровчого табору ДДМА, спортивно-оздоровча робота комітету у справах гуртожитків і студентських рад гуртожитків (наявність спортивного обладнання і приміщення).

Екологічне виховання: провідна роль кафедри гігієни та екології у формуванні екологічного

мислення майбутнього лікаря, обов'язкова екологічна тематика у навчальних програмах та позааудиторній роботі фундаментальних, профільних і гуманітарних кафедр; активна участь студентів у науково-практичних конференціях з екологічних проблем на рівні академії, регіону, України; робота екологічного студентського гуртка; організація та проведення студентським самоврядуванням ДДМА екологічних акцій – від суботників по озеленінню території академії до благоустрою парків та районів міста.

Виховання загальної культури, прагнення до змістовного дозвілля: робота усіх кафедр, в першу чергу кафедр гуманітарного профілю, як первинна основа прищеплення культури і духовності (лекції, бесіди-діалоги, конференції з культурно-просвітницької тематики, студентські учбові театральні вистави, відвідування театрів, музеїв, концертних залів); залучення молоді до студентського клубу ДДМА з метою розвитку художніх здібностей під керівництвом досвідчених митців-професіоналів; участь у концертах, фестивалях, конкурсах різного рівня – від факультетських до міжнародних; надання студентам широкого поля можливостей для реалізації усіх схильностей і творчих початків: в академії працюють близько сорока студентських об'єднань «за інтересами» (суспільних, літературних, образотворчих та ін.), які становлять ще одну дієву форму студентського самоврядування.

Виховання відповідального ставлення до сім'ї, материнства і батьківства: висвітлювання у навчальних програмах питань, пов'язаних із підготовкою молоді до шлюбу, збереження репродуктивного здоров'я, гендерних особливостей сучасної сім'ї, відродження у позанавчальній виховній роботі традицій української сім'ї, її морально-етнічних норм, ціннісних орієнтацій, соціальних установ; юридична освіченість молоді щодо законів, які стосуються сім'ї (у курсі сімейного права) та позанавчальній виховній роботі; юридична допомога молодим подружжям по зверненню юрисконсульту академії; робота клубу «Студентська сім'я ДДМА» (з 1997 року) як осередку виховання у молоді відповідального ставлення до сімейного життя, батьківства, безпечного материнства – у діяльності клубу беруть участь не тільки подружжя з усіх факультетів, але і несімейні студенти, щільні зв'язки клубу з міським центром планування сім'ї, центром соціальної служби молоді; участь у роботі клубу психологів та економістів академії, фахівців лікувальних кафедр, неодноразова перемога подружжів – членів

клубу у міському конкурсі «Краща студентська сім'я».

Психологічна допомога, психологічні та соціологічні дослідження проблем і тенденцій у студентському середовищі: тестування та анонімне анкетування співробітниками психофізіологічної лабораторії ДДМА усіх щойно прийнятих першокурсників з метою з'ясування особливостей та схильностей кожної індивідуальності, створення банку даних обдарованих студентів, що обумовлює в подальшому персоналізацію навчання і виховання; індивідуальна робота психологів лабораторії з усіма, хто її потребує за даними тестування та за зверненням; забезпечення першокурсників необхідними методичними матеріалами щодо пом'якшення синдрому адаптації до навчання у вузі [4]; робота студентського клубу комунікативної культури «Душа»; надання психологічної допомоги студентам з боку кафедри психіатрії, загальної та медичної психології; психологічні та соціологічні дослідження з аналізом суспільних процесів у сфері соціального становлення та розвитку студентської молоді, які здійснюються психологами та соціологами лабораторії і кафедри гуманітарних наук, а також викладачами профільних кафедр.

З перших років незалежності України Дніпропетровська державна медична академія була визнана лідером серед вузів регіону у впровадженні нових форм виховного процесу і реалізації державної молодіжної політики. Безперечним підтвердженням цього є той факт, що з 1993 року і до теперішнього часу Радою ректорів Дніпропетровської області щорічно доручається ДДМА проведення аналізу стану виховної роботи вузів регіону з доповіддю на нараді ректорів, висновками і створенням проекту рекомендацій Ради ректорів щодо стратегії і тактики наступного розвитку виховного процесу у вищих навчальних закладах Дніпропетровщини. Медична академія неодноразово докладно доповідала про власний досвід роботи у різних напрямках виховання студентської молоді як такий, який заслуговує уваги і розповсюдження, – наприклад, «Виховно-патріотична і правова робота в ДДМА» (Рада ректорів, грудень 2000 року), «Стан студентського самоврядування. Досвід ДДМА» (Рада ректорів, листопад 2005 року). За часи становлення нашої держави та української вищої школи медична академія постійно була піонером започаткування у вузах нашої області багатьох інновацій у теорії і практиці виховної роботи: з метою наукового обґрунтування навчально-виховного процесу та

надання молоді психологічної допомоги у 1992 році в академії організована лабораторія психофізіологічних досліджень; в 1992 році розпочате студентське самоврядування – засновано один з перших в регіоні комітет у справах молоді (КСМ); у 1993 році розроблена і впроваджена уніфікована система координації та проведення державної молодіжної політики, що єднає студентське самоврядування з адміністративною вертикаллю і радою кураторів; у 1997 році з метою укріплення студентського самоврядування та поєднання усіх молодіжних організацій академії, включаючи КСМ, створена перша в регіоні Студентська рада самоврядування; ДДМА першою серед вузів регіону підхопила і поширила клубний рух, оцінивши клубні форми виховної роботи як найсучасніші, орієнтовані не на масовість, а на особистість; медична академія стала зачинателем студентського благодійного руху, організувавши перші в області волонтерські бригади (згодом вони сформували активно діючий студентський центр медичної та соціальної допомоги ДДМА «Надія»); в останні роки у медичній академії народився і здійснює багато суспільно значущих акцій студентський волонтерський рух боротьби з негативними явищами у молодіжному середовищі – середніх та вищих навчальних закладах міста; медики стали прикладом для інших вузів, створивши перший клуб студентської сім'ї, перший студентський музей українознавчої спрямованості; студент ДДМА став першим молодіжним мером Дніпропетровська. Перелік ініціатив медичної академії можна продовжувати, і усі вони були ухвалені Радою ректорів і запропоновані для розповсюдження у вузах області.

І сьогодні Дніпропетровська державна медична академія займає передові позиції у виховній роботі: продовжується і поглиблюється процес демократизації виховання, створення умов повноправного партнерства студентів в управлінні вищою освітою; з цією метою проводяться психологічні та соціологічні дослідження, анонімні опитування, в тому числі органами студентського самоврядування. У світлі вимог Болонської декларації розробляються проблеми особистісно орієнтованого виховання та пошуку і соціалізації обдарованих особистостей. Опрацьовується проблема впливу гуманітарного виховання на саморозвиток особистості майбутнього лікаря; вирішується питання наступництва середніх і вищих навчальних закладів у справі гуманітарного виховання та підтримки обдарованої молоді. Результати розробки цих проблем і питань доводяться до відома усіх

членів колективу академії, доповідаються на Раді ректорів, друкуються у відповідних виданнях.

Рада з координації та проведення державної молодіжної політики ДДМА разом з органами студентського самоврядування академії продовжує пошук нових форм виховної роботи, збагачених новітніми демократичними ідеями, адекватних вимогам розвитку українського суспільства та європейської інтеграції нашої держави.

Алгоритм організації виховного процесу у Дніпропетровській державній медичній академії

Ціль – формування конкурентноспроможного фахівця – професіонала з пануючим національним світоглядом, патріотично спрямованої, з високою працездатністю, освіченої людини.

Рада з координації та проведення державної молодіжної політики очолена ректором.

Студентська рада самоврядування ДДМА.

Зовнішні зв'язки:

- Жовтневий районний виконком народних депутатів

- Міська Молодіжна рада

- Обласна Молодіжна рада

- Обком профспілки медпрацівників

- Редакція обласного молодіжного бюлетеня

“Молодь Придніпров'я”

- Центр соціальної служби молоді

- Міський центр планування сім'ї

- Міжнародні зв'язки через відділ

Внутрішні зв'язки:

- Рада кураторів ДДМА

- Лабораторія психофізіологічних досліджень

ДДМА

- Народний музей історії ДДМА

- Редакція газети академії “Пульс”

- Рада ветеранів ДДМА

- Жінрада ДДМА

- Бібліотека ДДМА

- Студентський клуб ДДМА

- Спортивний клуб ДДМА

- Студентське наукове товариство ДДМА

- Фонд підтримки талановитої молоді

- Земляцтва іноземних студентів ДДМА

- Редакція студентської газети академії “Nota Bene”

- Редакція студентського журналу академії

“Мумійо”

- Координаційно-методична рада з правової освіти і виховання студентів ДДМА

- Комісія “За здоровий спосіб життя” ДДМА

Головні напрями виховного процесу:

- студентське самоврядування

- професійне виховання

- виховання патріотизму і національної свідомості

- правове виховання
 - виховання здорового способу життя
 - екологічне виховання
 - виховання відповідального ставлення до сім'ї
 - виховання загальної культури, прагнення до змістовного дозвілля
 - психологічна допомога, формування психологічного клімату у студентському середовищі
- Психолого-педагогічні засоби особистісно орієнтованого виховання, застосовані педагогічним колективом ДДМА:
- надання студенту можливості вибору різноманітної творчої діяльності

- сприяння організації та діяльності професійних об'єднань
- використання художньої самодіяльності студентів як засіб виховання творчої особистості
- педагогіка партнерства викладача і студента в процесі навчання
- удосконалення кураторської роботи зі студентами через інститут кураторів
- надання студентам допомоги щодо організаційних, психолого-педагогічних та методичних задач
- пошук та підтримка обдарованої молоді як у професійній, так і в гуманітарній сфері.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вахнянская И.Л. Теории личности и личностного роста в современной психологии. – Ижевск: 1997. – 134с.
2. Вища медична освіта і Болонський процес: Навч.-метод. та інформ.-довідкові матеріали наради-семінару для наук.-пед.працівників, аспірантів, магістрів). Ч.1/МОЗ України, Нац.мед.ун-т ім..О.О.Богомольця. – К.: 2005. – 70с.
3. Дзяк Г.В., Перцева Т.О., Святенко Т.В. Педагогічні аспекти гуманітарного виховання у вищому

- навчальному закладі за роки незалежності // Медична освіта – 2004. - №2. – С.17-24.
4. Канюка Г.С., Пуш І.П. Визначення особистісних особливостей студентів. Навчаємось та успішність. Складнощі адаптації. Навчання та здоров'я // Матеріали психолого-педагогічної конф. «Психолого-педагогічні питання підготовки майбутнього лікаря». – Дніпропетровськ, 2002. – С.31-36.
 5. Студентське самоврядування як невід'ємна складова демократизації вищої школи. – К.: Знання», 2005. – 55с.



УДК 579.83/88:579.24.001.66

**С.А. Риженко,
Г.М. Кременчуцький*,
М.О. Бредихіна,
Т.В. Дикленко,
О.В. Дробот,
Д.О. Степанський**

*Дніпропетровська обласна санітарно-епідеміологічна станція
(гол. лікар – д. мед. н. С.А. Риженко)
Дніпропетровська державна медична академія *
кафедра мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології
(зав. – д. мед. н., проф. Г.М. Кременчуцький)*

Ключові слова: *A. viridans*, рідка форма пробіотика, живильне середовище, стимулятори росту
Key words: *A. viridans*, liquid form of probiotics, medium, growth stimulators

ПРИНЦИПИ КОНСТРУЮВАННЯ РІДКИХ ПРОБІОТИКІВ ІЗ МІКРОАЕРОФІЛІВ

Резюме. *Изучена динамика роста культуры производственного штамма A. viridans № 167 на различных питательных средах и избрана оптимальная питательная среда для получения жидкой формы пробиотика «А-бактерин». Экспериментально доказана возможность конструирования жидких форм пробиотиков с учетом биохимических аспектов метаболизма пробиотических культур и соблюдением принципов и требований ФАО/ВОЗ. На основании полученных данных разработана принципиальная технологическая схема производства жидкой формы пробиотика «А-бактерин».*

Summary. *The dynamics of growth of culture of A. viridans N 167 production strain on different mediums was studied, an optimum medium was chosen for obtaining of liquid form of probiotics «A-bacterinum». Possibility of constructing of liquid forms of probiotics, taking into account biochemical aspects of metabolism of probiotics cultures and observance of principles and requirements of FAO/WHO, is experimentally proved. On the basis of the obtained data the basic technological scheme of production of the liquid form of probiotic «A-bacterinum» is developed.*

Перспективним і актуальним напрямом останніх років є виробництво рідких пробіотиків, які мають ряд переваг перед сухими [8, 11], але вимагають розробки нових технологій їх виробництва [1, 2, 4, 5, 13, 14, 15, 16].

Загальноновизнана роль, яку відіграють у підтримці здоров'я людини аерококи та інші пробіотичні мікроорганізми [6, 7, 19]. Їхня життєдіяльність регулює співвідношення мікробіотиків макроорганізму; гальмує ріст ракових клітин кишечника; пригнічує активність гнійних і патогенних бактерій; стимулює продукування вітамінів; активізує імунні процеси; забезпечує захист від кишкових інфекцій; нормалізує функції кишечника; бере участь у засвоєнні живильних речовин, вітамінів і мікроелементів.

Сьогодні при лікуванні й профілактиці різних захворювань широко використовуються пробіотики - бактерійні сухі або рідкі препарати із живих мікробних культур (аерококів, біфідобактерій і лактобактерій), призначені для корекції мікрофлори хазяїна та лікування ряду захворювань. Одним із таких препаратів є «А-бактерин» (siccum), що містить ліофільно висушену біомасу живих бактерій *Aerococcus viridans* 167 [10, 12].

На відміну від сухого, у рідкому пробіотику «А-бактерин» аерококи постійно перебувають в активному стані. Головна перевага рідкого «А-бактерину» полягає в тому, що бактерії в ньому перебувають у біологічно активній формі. Свій корисний вплив вони роблять негайно - відразу після прийому препарату, що вигідно відрізняє його від аналогічних сухих препаратів. Крім живих бактерій, рідкі пробіотики містять продукти життєдіяльності корисних для організму людини біологічно активних речовин: незамінні амінокислоти, органічні кислоти, вітаміни, стимулятори імунітету та вироблення інтерферону [16, 18].

У той же час добре відомо, що аерококи мають ряд особливостей в енергетичному обміні, потребах у ростових факторах, що є певними труднощами у розробці технології виробництва рідкого пробіотика. Аерококи, як мікроаерофіли, ростуть тільки при обмеженому доступі кисню, продукують активні форми кисню (АФК), що є аутоінгібіторами.

Конструювання живильного середовища [9], що враховує біохімічні аспекти метаболізму пробіотичного мікроорганізму *A. viridans*, дозволило

розпочати розробку технології виробництва рідкого пробіотика «А-бактерин».

При конструюванні рідкого пробіотика керувалися наступними засадами:

1. Забезпечення стабільності властивостей пробіотичного мікроорганізму.

2. Функціональне структурування пробіотика (мікроорганізм, середовище вирощування, стимулятори, інгібітори і стабілізатори).

3. Використання природних інгредієнтів, крім генетично модифікованих і токсичних.

4. Стандартизація пробіотика при зберіганні по активності пробіотичного мікроорганізму і органолептичних властивостях.

Були враховані вимоги і рекомендації Продовольчої та сільськогосподарської організації Об'єднаних Націй (ФАО) і Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) для національних органів відносно пробіотиків [17].

Одержання біомаси необхідної концентрації виробничого штаму *A. viridans* № 167 у рідкому живильному середовищі супроводжується істотними труднощами.

По-перше, аерококи продукують перекис водню, надлишки якого є інгібіторами їх власного росту, що вимагає його нейтралізації.

По-друге, аерококи є гетеротрофами і вимагають присутності в ростовому середовищі стимуляторів росту і створення оптимальних умов вирощування.

По-третє, будучи мікроаерофілами, аерококи хоча і мають потребу в кисні для одержання енергії, однак не переносять концентрації кисню, що присутня у повітрі. Антиоксидантний захист клітин аерокока здійснюється функціонуванням глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази, а також за допомогою хімічної реакції між пірвіноградною кислотою і водень пероксидом [6].

Метою дослідження був вибір оптимального середовища на базі рослинної сировини вирощування аерококів за умови вмісту аерококів у пробіотику не менш $1 \cdot 10^8$ колонієтворних одиниць (КУО) у 1 мл при зберіганні до 3 місяців.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктом дослідження служила популяція виробничого штаму *A. viridans* № 167, що вирощувалася в грибному живильному середовищі (грибний відвар гливи звичайної - *Pleurotus ostreatus*) [12] при 36-37°C, рН 5,0 - 8,0 протягом 24 годин.

У середовище додавався гідролізат рибного борошна до наявності в середовищі 150 мг % амінного азоту. Для нейтралізації активних форм кисню, насамперед перекису водню, у середовище додавалися антиоксиданти - вітамін С и

вітамін Е в концентрації 10 мг на 1 л середовища. Для зменшення конвекції кисню в середовищі додавався агар-агар до 0,1%.

Для нагромадження біомаси *A. viridans* 167 застосовувалися рідкі живильні різного середовища складу, виготовлені на основі бульйону грибів гливи звичайної: грибний бульйон; грибний бульйон із рівнем амінного азоту 150 мг %; грибний бульйон із додаванням різних вуглеводів, амінокислот і вітамінів.

В експерименті використані різні сполучення й концентрації: глюкоза, цистеїн солянокислий, цистин солянокислий, амонію хлорид, амонію нітрат, натрію сульфат, калій водень фосфат, калій водень діфосфат, магній сульфат, нікотина кислота, пантотенат кальцію, інозит, аденін, натрію хлорид, аскорбінова кислота, вітамін Е, ембріональна теляча сироватка, глутамінова кислота, гліцин, натрію гідроселеніт, агар-агар.

Біомасу *A. viridans* для засіву у рідке живильне середовище накопичували у пробірках зі скошеним м'ясо-пептонним агаром (МПА), після чого проводили мікроскопічний і біохімічний контроль чистоти вирощеної культури. Контроль рівня концентрації мікробних клітин здійснювали шляхом титрування вирощеної культури і висіву із рідкого живильного середовища на живильні середовища різного складу (МПА, ентерокок-агар, гонокок-агар, живильний агар із додаванням 1-3% дефібринованої крові, середовище Блаурока).

Залежно від схеми дослідження флакони із посівами залишали для інкубації ще на 24 години у колишньому обсязі або доводили середовищем з аналогічним складом до 200 - 400 мл, після чого знову проводили контроль концентрації мікробних клітин.

Результати досліджень обробляли із використанням методів варіаційної статистики [3] з розрахунком середніх рівнів (M) і помилки середніх величин (m).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У таблиці 1 представлені результати досліджень характеру росту *A. viridans* на живильних середовищах із різними добавками.

Як видно із даних таблиці, найбільш інтенсивний ріст *A. viridans* відзначається при вирощуванні в грибному бульйоні із вмістом амінного азоту 150 мг %.

Проведено дослідження впливу цистеїну солянокислого на накопичення живих клітин *A. viridans* у грибному бульйоні із вмістом амінного азоту 150 мг % і 1% глюкозою. Дані дослідження представлені у табл.2.

Таблиця 1

Ростові характеристики *A. viridans* через 24 години росту при 37°C

Найменування середовища	Концентрація мікробних клітин при висіві на МПА (КУО/мл; M±m)	
	без глюкози	із 1% глюкозою
Середовище № 1 (МПБ)	$5,7 \cdot 10^7 \pm 3,5 \cdot 10^6$	$3,1 \cdot 10^7 \pm 2,5 \cdot 10^6$
Середовище № 2 (грибний бульйон)	$2,4 \cdot 10^6 \pm 0,8 \cdot 10^5$	$1,2 \cdot 10^6 \pm 0,6 \cdot 10^5$
Середовище № 3 (грибний бульйон із вмістом амінного азоту 150 мг %)	$1,4 \cdot 10^8 \pm 0,9 \cdot 10^7$	$1,6 \cdot 10^8 \pm 0,5 \cdot 10^7$
Середовище № 4 (МПБ зі стимулюючою сумішню)	$1,7 \cdot 10^7 \pm 0,5 \cdot 10^6$	$3,9 \cdot 10^7 \pm 1,1 \cdot 10^6$

Примітки: 1. МПА – м'ясо-пептонний агар, 2. МПБ – м'ясо-пептонний бульйон, 3. Стимулююча суміш (1% глюкоза, 0,001% цистеїн солянокислий, 1% альгінат натрію)

Дані, що наведені у таблиці 2, свідчать, що цистеїн солянокислий стимулює ріст аерококів, але його концентрація понад 100 мг/л особливого значення не має.

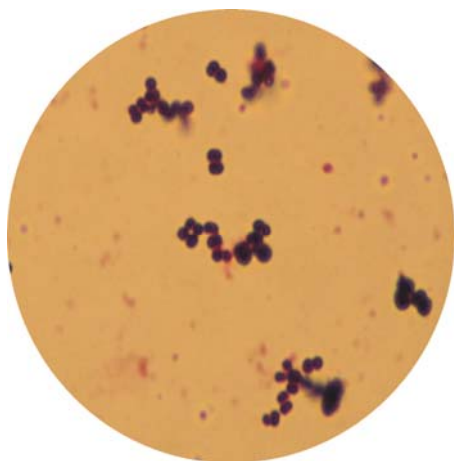


Рис. 1. Мікрофотографія клітин *A. viridans* 167, що вирощені у казеїновому бульйоні. Забарвлення за Грамом. Збільшення x 1000

Як видно на рисунках, морфологічних відмінностей *A. viridans* не спостерігається, що свідчить про відсутність впливу зазначених живильних середовищ на одну із ознак аерококу –

Таблиця 2

Вплив цистеїну солянокислого на ріст *A. viridans*

Вміст цистеїну солянокислого мг/л	Концентрація <i>A. viridans</i> у середовищі вирощування (КУО/мл; M±m)
0	$1,8 \cdot 10^6 \pm 0,3 \cdot 10^5$
100	$1,6 \cdot 10^7 \pm 0,3 \cdot 10^6$
200	$1,4 \cdot 10^7 \pm 0,1 \cdot 10^7$
400	$1,6 \cdot 10^7 \pm 0,1 \cdot 10^7$

У результаті проведених досліджень була обрана основа живильного середовища, що є невід'ємною частиною рідкої форми пробіотика «А-бактерин» наступної рецептури: грибний бульйон, аміний азот (NH₂) - 150 мг %, глюкоза - 1%, цистеїн солянокислий - 100 мг/л.

Були вивчені властивості клітин *A. viridans*, що отримані на стандартних середовищах і пропонуваному середовищі культивування, для встановлення аутентичності штаму мікроорганізму. На рис. 1 представлена морфологія клітин, отриманих при вирощуванні у казеїновому бульйоні, і на рис. 2 – морфологія клітин, отриманих у запропонованому середовищі.

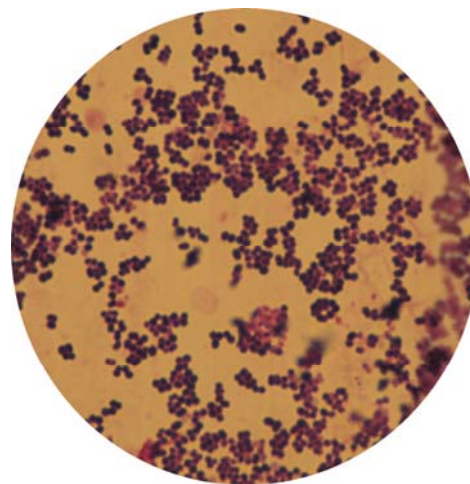


Рис. 2. Мікрофотографія клітин *A. viridans* 167, що вирощені у грибному бульйоні. Забарвлення за Грамом. Збільшення x 1000

морфологію клітини.

Підтвердження відсутності впливу досліджених живильних середовищ на біохімічні властивості *A. viridans* 167 надані у табл.3.

Таблиця 3

Біохімічні властивості *A. viridans* 167, що вирощувався на різних живильних середовищах

Тест або субстрат	Реакції	
	<i>A. viridans</i> , вирощений у казеїновому бульйоні	<i>A. viridans</i> , вирощений у грибному бульйоні
Рамноза	-	-
Ксилоза	-	-
Сахароза	+	+
Маніт	-	-
Крохмаль	+	+
Рафіноза	-	-
Інозит	-	-
Арабіноза	-	-
Сорбіт	-	-
Глюкоза (газ)	+	+
Желатиноза	-	-
Мальтоза	+	+
Дульцит	-	-
Аргінін	-	-
Лактоза	-	-
Глюкозний бульйон	Придонний ріст	Придонний ріст
Сольовий бульйон	-	-
Нітратний бульйон	-	-
Оксидна активність	+	+
Плазмокоагулаза	-	-

Примітки: + – ферментація середовища, - - середовище не ферментується

Як видно із даних табл. 3, штами *A. viridans* 167, що вирощувалися на різних середовищах, ідентичні за своїми біохімічними властивостями. Перевірка антагоністичних властивостей двох штамів і відношення їх до антибактеріальних препаратів також не виявила відмінностей.

ВИСНОВКИ

1. Визначено оптимальне живильне середовище для одержання рідкої форми пробіотика "А-бактерин®".

2. Експериментально доведена можливість конструювання рідких форм пробіотиків із урахуванням біохімічних аспектів метаболізму пробіотичних культур та дотриманням вимог ФАО/ВООЗ.

3. Розроблена принципова технологічна схема виробництва рідкої форми пробіотика "А-бактерин®".

4. Встановлена ідентичність культур *A. viridans* 167, що вирощені на різних живильних середовищах, за морфологічними, біохімічними і антагоністичними властивостями, а також відношенням до антибактеріальних препаратів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Биотехнологические аспекты конструирования питательных сред для культивирования лактобацилл / Р.Х. Тимербаева, Е.В. Бобкова, М.М. Туйгунов и др. // Актуальные вопросы разработки, производства и применения иммунобиологических и фармацевтических препаратов: Материалы Всерос. науч. конф. - Томск, 2004. - С. 133-136.

2. Биотехнология: состояние и перспективы развития: Материалы 1-го Международ. Конгресса. - М.: ЗАО "Максима", РХТУ им Д. И. Менделеева, 2002. - 544с.

3. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. - М.: Практика, 1998. - 459с.

4. Калинина Т.Э. Питательные среды для культивирования бифидобактерий (биохимические подходы к конструированию): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Ростов - На - Дону, 1995. - 23с.

5. Кигель Н.Ф. Технологии бактериальных препаратов для функциональных продуктов и биологически активных добавок: Автореф. дис. ... д-ра. тех. наук. - К., 2003. - 41с.

6. Кременчуцкий Г.Н. Біологічні властивості А-бактерину // Мед. перспективи. - 2001. - Т.6, №3. - С.90-97.

7. Молокеев А.В. Байбаков В.И., Карих Т.Л. Разработка жидкого концентрата бифидобактерий для применения в медицине: Отчет 1911/НСО. - Кольцово: ГНЦ ВБ «Вектор», 1995. - 37с.

8. Новый высокопродуктивный производствен-

ный штамм бифидобактерий / Байбаков В.И., Молокеев А.В., Карих Т.Л., Никулин Л.Г. // Биотехнология. Теория и практика. - 2000. - № 3-4. - С.55-56.

9. Пат. 53270, UA, МПК⁷ 12N102 // C12N1 / 02 (C12N1 / 02, C12R1;645). Живильне середовище для виділення та ідентифікації мікроорганізмів / Г.М. Кременчуцький, О.М.Мединська. № заявки 2002043159; Заявл. 17.04.2002. Опубл. 15.10.2004. Бюл. № 10.

10. Пат. 53301, UA, МПК⁷ C12N1/20, C12P1/04. Спосіб одержання пробіотику з аерококів / Г.М. Кременчуцький. № заявки 2002043334; Заявл. 22.04.2002. Опубл. 15.03.2005. Бюл. № 3.

11. Питательная среда для производства жидкого концентрата бифидобактерий / Андреева М.А., Молокеев А.В. и др. // Биотехнология. - 1998. - № 4. - С.76-80.

12. Риженко С.А., Черняев С.А., Кременчуцкий С.Г. Зміна біологічних властивостей усередині популяції *Aerococcus viridans* // Мед. перспективи. - 2002. - Т.7, № 2. - С. 18-21.

13. Розробка живильного середовища для одержання біомаси *Staphylococcus aureus* / Осолодченко Т.П., Пасічник Т.О., Ніколаєнко В.М. та ін. // Аналіз Мечніков. ін-ту. - 2005. - № 1. - С. 22.

14. Романов В.Е. Оценка возможности использования питательных основ и сред из непищевого сырья для микробиологических и биотехнологических целей // Биотехнология, экология, медицина: Материалы III-IV Междунар. науч. семинаров 2001-2002гг. / Под

ред. А.Ф.Труфанова. – М.; Киров: ЭКСПРЕСС, 2002. - С. 78-84.

15. Технология сохранения жидких концентратов бифидобактерий и лактобацилл на основе стабилизированной активированной низкоминерализованной воды в метастабильном состоянии "МИС-РТ" - 2005 г. Сборник № 37-5. [Электронный ресурс]. <http://ikar.udm.ru/sb37-5.htm>.

16. Тимербаева Р.Х., Баталова Т.А. Конструирование питательных сред для производства препаратов - пробиотиков // Актуальные вопросы разработки и производства диагностических питательных сред и

тест-систем: Материалы III Междунар. науч.-практ. конф. - Махачкала, 2001. - С. 20-21.

17. FAO/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. - 2002. [Электронный ресурс]. http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf.

18. Hsu C.A., Yu R.C., Chou C.C. Production of beta-galactosidase by Bifidobacteria as influenced by various culture conditions // Int. J. Food. Microbiol. – 2005. – Vol. 104, N 2. – P.197-206.

19. Quality assurance criteria for probiotic bacteria / Tuomola E., Crittenden R., Playne M. et al. // Am. J.Clin. Nutr. – 2001.-T.73 –S.393-398.



УДК: 615.214:615.015.2

**О.О. Ярош,
В.Й. Мамчур**

ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ НООТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЙ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра фармакології та технології лікарських засобів
(зав. – д. мед. н., проф. В.Й. Мамчур)

Ключові слова:
антиконвульсанти, ГАМК,
мелатонін, коразолові судоми
Key words: anticonvulsants,
aminalon, melatonin, corazol
convulsions

Резюме. Ноотропные средства γ -ГАМК (аминолон) и мелатонин проявляют выраженные противосудорожные эффекты, которые потенцируют при совместном применении. В экспериментах на мышцах совместное их применение удлиняет латентные периоды судорожного синдрома, существенно повышают выживаемость животных при отравлении судорожным ядом - коразолом. Комбинация, состоящая из аминалона и мелатонина, по противосудорожному эффекту не уступает, а по некоторым показателям существенно превышает эффекты профильных антиконвульсантов.

Summary. Nootropic drugs such as aminobutyric acid (aminalon) and melatonin manifest marked anticonvulsive effects, which potentiate in their combined using. In experiments on mice their combined use prolongs latent periods of convulsive syndrome, significantly raises survival of animals in poisoning with corazol. A combination, which includes aminobutyric acid (aminalon) and melatonin, on its anticonvulsant effect does not give in but significantly exceeds specific profile anticonvulsive drugs effects by some indicators.

Епілепсія – одне з найбільш поширених захворювань нервової системи, особливо в педіатричній практиці. Від 5 до 7 людей на 1000 населення страждають на цю хворобу, а якщо розглядати такий стан, як фебрильні судоми, то ця цифра становить близько 5 % всього дитячого населення [12]. Незважаючи на широке впровадження останніх досягнень в антиконвульсантній терапії, близько 20 % хворих на епілепсію залишаються без медикаментозного контролю судомних нападів [22]. Однак і епілепсія, і препарати-антиконвульсанти як попередніх по-

колінь (барбітурати, вальпроати), так і протисудомний арсенал нового покоління – ламотриджин, топірамат, фелбамат, тіагабін та ін., мають істотні побічні ефекти. Вони виражено знижують інтелектуальний індекс (IQ), послаблюють когнітивні процеси, зменшують об'єм пам'яті та швидкість відтворення енграм. Для зменшення тяжкості цих ускладнень у комплексній терапії післясудомних станів можуть використовуватися ноотропні препарати.

Здатність окремих препаратів групи ноотропів виявляти протисудомні властивості відома з

часу початку їх застосування в клінічній практиці. Однак їх використання як антиконвульсантів достатньо обмежене [9]. Незначне використання ноотропів з цією метою пояснюється тим, що протисудомний потенціал антиамнестичних засобів поступається існуючим сьогодні профільним препаратам антиконвульсивного ряду. Разом з тим, ноотропи мають перевагу як засоби протисудомної терапії у випадках, коли ускладнення, що спричинюються протисудомними препаратами (педіатрична та геріатрична практика), зовсім небажані [4, 5].

Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) – ноотропний препарат, що є біогенним аміном, сприяє відновленню процесів метаболізму в головному мозку, активує утилізацію глюкози мозком та виведення із нього токсичних продуктів обміну [7, 14]. ГАМК, окрім ноотропних, володіє достатньо вираженими і антиконвульсивними властивостями [13]. Особливо широко використовується ГАМК у педіатричній практиці: при дитячому церебральному паралічі (ДЦП), наслідках черепно-мозкової та родової травми у дітей, відсталості дітей у фізичному та особливо – в розумовому розвитку.

Мелатонін в організмі утворюється шляхом біосинтезу із амінокислоти триптофану [1, 11, 17]. Як ноотропний препарат, мелатонін належить до нейропептидів та їх аналогів, які здатні регулювати мнестичні процеси [13]. Особливо цікавою, на наш погляд, є можливість покращення мелатоніном процесів метаболізму в міжсудомний період у пацієнтів. Якщо врахувати, що мелатоніну надається значення, з одного боку, як своєрідній «пастці», скавенджеру (scavenger) вільних радикалів [9, 20, 21], а з іншого – як стимулятору антиокиснювальної системи [11, 12, 18], то цілком допустимо, що він може виявитися дуже корисним не стільки для усунення нападів судом, скільки, що особливо важливо, як засіб лікування післясудомних порушень метаболізму.

Метою даного дослідження є визначення ступеня вираженості протисудомних ефектів у монотерапії, а також у комбінованій дії ноотропів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Експерименти проведені на білих мишах обох статей масою $20,0 \pm 2,0$ г, що утримувалися на стандартній дієті в умовах віварію Інституту фармакології та токсикології АМН України. Тварини були розділені на групи: 1) контрольні – введення 0,85 % розчину натрію хлориду, і піддослідні, яким вводили 2) коразол (Pentylen-tetrazole – Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Germany), 3) ГАМК + коразол, 4) мелатонін + коразол,

5) ГАМК + мелатонін + коразол. Коразол для провокації судом вводився в загальноприйнятій дозі 100 мг/кг маси тварини, внутрішньоочеревинно (в/о) [6]. Досліджені ноотропи та їх комбінації також вводилися в/о за 15 хвилин до ін'єкції коразолу в дозах, зазначених у таблицях. Враховували латентний період (час початку) та тривалість судом, вираженість тонічного та клонічного компонентів, а також загибель тварин як наслідок інтоксикації коразолом.

Вірогідність отриманих результатів оцінювали, використовуючи параметричний критерій *t* Стьюдента та непараметричний критерій Хи-квадрат в обчисленнях [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз наданих результатів свідчить, що ГАМК і мелатонін у різних дозах подовжують латентний період початку судом. При цьому ГАМК проявляла найбільшу ефективність у відносно високій дозі - в 1/10 ЛД₅₀. В даній групі тварин латентний період розвитку конвульсивного стану збільшився на 60 % ($p < 0,05$), а загибель тварин знизилася до 71,4 % у порівнянні з контролем. Одночасно відмічалось й значне вірогідне, більш ніж в 3 рази, збільшення тривалості життя експериментальних тварин після введення пентилентетразолу (табл. 1). На відміну від ГАМК, мелатонін як протисудомний агент проявив антиконвульсивну активність у відносно низьких дозах - 1/50 та 1/100 ЛД₅₀. Тривалість життя тварин у даних групах зростала на 44,6 % та 136,9 % відповідно. При цьому збільшувався і час початку судом в обох групах. Крім того, в групі тварин, яким вводили мелатонін в дозі 1/50 ЛД₅₀, спостерігалось вірогідне зниження рівня смертності тварин.

Не менш важливим було вивчення одночасної комбінованої дії цих ноотропів на розвиток коразолових судом. Отримані дані представлені в таблиці 2.

Наведені дані свідчать про значне підвищення протисудомного потенціалу комбінації ноотропів у порівнянні з ефектами монопрепаратів. Це відбилося, перш за все, на підвищенні ступеня виживаності при отруєнні пентилентетразолом. Результати цих досліджень також показують, що найбільш оптимальним співвідношенням для зростання латентного періоду початку коразолових судом, а також кількості тварин, що виживають, є комбінація, що складається із 1/20 ЛД₅₀ ГАМКа та 1/75 ЛД₅₀ мелатоніну. В даних умовах подовження латентного періоду досягало 54 % ($P < 0,05$), а виживання тварин вірогідно збільшилося більш ніж у 4 рази ($3,9 \pm 1,4$ хв. до $43,3 \pm 12,4$ хв.).

Таблиця 1

Вплив ГАМК та мелатоніну на коразолові судоми

Речовини та їх комбінації	Кількість тварин у досліді	Час початку 1-ої судоми, хвилини	Тривалість життя, хвилини	Кількість тварин, що вижили, %	Кількість тварин, що загинули, %
Коразол, 100 мг/кг (Контроль)	23	1,1±0,07	9,2±1,9	13	87
Фенобарбітал, 5мг/кг	10	2,3±0,34*	22,9±2,83*	70	30
Ламотриджин, 1 мг/кг	10	1,1±0,09	13,2±2,65	20	80
Ламотриджин, 10 мг/кг	10	1,8±0,21*	16,3±1,98*	20	80
ГАМК + Коразол (100 мг/кг)					
ГАМК, 1/10LD ₅₀	7	1,6±0,09*	30,6±7,5*	28,6	71,4
ГАМК, 1/25 LD ₅₀	5	1,0±0,08	11,0±2,2	0	100
ГАМК, 1/50 LD ₅₀	5	1,0±0,13	4,3±1,2*	0	100
Мелатонін + Коразол (100 мг/кг)					
Мелатонін, 1/10 LD ₅₀	7	2,0±0,34	9,6±2,4	0	100
Мелатонін, 1/25 LD ₅₀	5	1,0±0,24	5,2±1,2	0	100
Мелатонін, 1/50 LD ₅₀	9	1,9±0,21*	13,3±6,4	66,7*	33,3
Мелатонін, 1/100LD ₅₀	9	1,3±0,19	21,8±6,6	33,3	66,7

Примітка: * - p < 0.05 по відношенню до контролю

При дослідженні структури коразолових судом, як у наших дослідях, так і по результатах інших дослідників, було встановлено, що класичні барбітурати та відносно нові протисудомні засоби (вальпроати, карбамазепін, етосуксимід, ламотриджин та ін.) [19, 20], а також ноотропні препарати (табл. 3), виявляють близькі ефекти по ступеню гальмуючої дії на складові клонічних та тонічних компонентів. Наприклад, у дослідях на мишах Albino Swiss [16] встановлено, що діазе-

пам, клоназепам, фенобарбітал, етосуксимід та вальпроат інгібують розвиток як тонічних, так і клонічних судом, що викликаються Ліндоном у дозі 60,5 мг/кг в/о. У цей же час карбамазепін, фенітоїн (дифенін) і ламотриджин у дозах 70 та 100 мг/кг відповідно перешкождали розвитку тільки тонічного компоненту судомного симптомокомплексу, без істотного впливу на клонічну складову.

Таблиця 2

Вплив комбінації ГАМК та мелатоніну на виживання мишей при судомному синдромі (коразол)

Речовини	Кількість тварин у досліді	Час початку 1-ої судоми (хвилини)	Кількість тварин, що загинули (%)	Кількість тварин, що вижили (%)	Тривалість життя (%)
Коразол, 100 мг/кг (Контроль)	23	1,1±0,07	85	15	9,2±1,39
Протисудомні засоби					
Фенобарбітал, 5мг/кг	10	2,3±0,34*	30	70*	22,9±2,83*
Ламотриджин, 1мг/кг	10	1,1±0,09	80	20	13,2±2,65
Ламотриджин, 10мг/кг	10	1,8±0,21*	80	20	16,3±1,98*
Комбінації ноотропних засобів					
ГАМК-1/20 LD ₅₀ + М-1/20 LD ₅₀	10	2,02±0,32*	80	20	14,5±1,6
ГАМК-1/20 LD ₅₀ + М-1/100 LD ₅₀	11	1,1±0,18	55	45*	24,5±7,1
ГАМК-1/20 LD ₅₀ + М-1/75 LD ₅₀	10	2,8±0,31*	40	60*	43,3±12,4*
ГАМК-1/10 LD ₅₀ + М-1/75 LD ₅₀	9	2,3±0,29*	44	56*	14,5±1,6*
ГАМК-1/10 LD ₅₀ + М-1/50 LD ₅₀	10	1,8±0,21*	40	60*	12,0±2,72
ГАМК-1/20 LD ₅₀ + М-1/200 LD ₅₀	5	1,6±0,24	100	0	8,8±2,9
ГАМК-1/50 LD ₅₀ + М-1/50 LD ₅₀	5	1,8±0,22*	80	20	4,5±0,9
ГАМК-1/100 LD ₅₀ + М-1/100 LD ₅₀	5	1,1±0,21	100	0	8,4±3,8

Примітка: М - мелатонін; тривалість життя наведена для тварин, що загинули; * - p < 0.05 по відношенню до контролю

Виходячи із наведених результатів, можна прогнозувати, що отриманий ефект зумовлений наявністю у ГАМКу і мелатоніну різних механізмів дії, оскільки при сумісному введенні вони можуть потенціювати протисудомний ефект, а не тільки викликати аддитивний (сумаційний) ефект. Такий висновок базується на використанні комбінацій інших антиконвульсивних засобів, які виявлені, наприклад, при сумісному використанні вальпроату натрію та ламотриджину [10]. Можливо, це зумовлено тим, що вальпроати виявляють ГАМК-міметичний ефект,

а у ламотриджину основним є блокада потенціалзалежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів та пригнічення надлишкового викиду збуджувальної амінокислоти – глутаміну [15].

Зазначені факти дають підставу припускати, що у мелатоніну, як порівняльно нового ноотропного препарату, можуть бути механізми, які не є традиційними для ноотропних засобів з відомим ГАМК- та глутаматергічним механізмом (пірацетам, ГАМК).

Таблиця 3

Вплив ноотропів та їх комбінацій на структуру судомного синдрому (M±m)

Препарати	Синдром Штраубе	Скачки	Клонічні судоми	Тонічні судоми
Коразол, 100 мг/кг (Контроль)	4,1±0.52	15,9±1.63	1,87±0.93	1,12±0.18
Антиконвульсанти				
Фенобарбитал 5мг/кг	9,4±2.68	6,3±0.71*	1,3±0.18	1,0±0.08
Ламотриджин 1 мг/кг	10,2±1.42*	18,5±2.21	2,4±0.27	0,7±0.09
Ламотриджин 10мг/кг	4,5±0.52	17,5±1.96	2,5±0.26	0,12±0.08*
Ноотропи				
ГАМК 1/10 (А)	21,3±2.43*	12,2±1.23	3,2±0.12*	4,8±1.51
ГАМК 1/25	8,8±0.91*	29,8±3.02*	1,4±0.11	1,2±0.19
ГАМК 1/50	1,7±0.19*	10,3±1.11*	2,0±0.19	1,0±0.12
Мелатонін 1/10 (М)	3,3±0.38*	22,8±2.34*	2,0±0.21	1,1±0.13
Мелатонін 1/25	1,6±0.18*	9,8±1.12*	2,0±0.22	1,0±0.12
Мелатонін 1/50	5,2±0.54*	53,5±5.54*	2,5±0.31	0,14±0.06
Мелатонін 1/100	11,3±0.14*	44,3±5.03*	3,0±0.28*	1,8±0.21
А 1/20 + М 1/20	7,8±0.86	50,6±6.08*	3,7±0.42*	1,7±0.19
А 1/20 + М 1/100	3,0±0.32	29,1±3.12*	2,1±0.32	1,8±0.21
А 1/20 + М 1/75	7,8±0.84*	27,6±2.87*	1,3±0.14	0,4±0.05
А 1/10 + М 1/20	7,8±0.79*	27,0±2.95*	2,3±0.22	1,3±0.18
А 1/10 + М 1/50	6,3±0.72	20,3±1.98	3,0±0.33*	1,0±0.02
А 1/20 + М 1/200	4,6±0.48	16,6±1.72	2,2±0.25	1,0±0.01
А 1/50 + М 1/50	2,8±0.31	8,8±0.95*	1,3±0.16	1,0±0.02
А 1/100 + М 1/100	1,0±0.11*	1,2±0.13	2,0±0.24	1,6±0.18

Примітка: А - ГАМК; М - мелатонін; тривалість життя наведена для групи тварин, що загинули; * - $p < 0.05$ у порівнянні з контролем

ВИСНОВКИ

1. Ноотропні засоби, зокрема ГАМК та мелатонін, володіють вираженими протисудомними ефектами, що потенціюються при сумісному застосуванні.

2. Комбінація ГАМКе з мелатоніном подовжує латентний період судомного синдрому, іс-

тотно підвищує виживання тварин при отруєнні судомною отрутою - коразолом.

3. Комбінації, що складаються із ГАМКу і мелатоніну, за протисудомним ефектом не поступаються, а по деяких показниках істотно перевершують ефекти профільних антиконвульсантів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г. Фармакология эпилепсии // Фармакология и токсикология. – 1994. - Т. 5, № 5. - С. 105 - 111.

2. Бондаренко Л.А. Современные представления о физиологии эпилепсии // Нейрофизиология. - 1997. - Т. 29, № 2. - С. 212 - 237.

3. Влияние антиконвульсантов на содержание оксида азота и уровень перекисного окисления липидов в мозге крыс при модельных судорожных состояниях / Башкатова В.Г., Вицкова Г.Ю., Наркевич В.Б. и др. // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1999. – Т. 62, № 3. – С. 11-14.

4. Воронина Т.А. Фармакологическая регуляция синаптической передачи: Чтения им. акад. В.В. Закусова. – М., 2003. – 25 с.

5. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1998. – Т. 61, № 4. – С. 3-9.

6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: (Метод. рекомендації) / За ред. Стефанова О.В. – К.: Авіцена, 2002. – 527 с.

7. Компендиум – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2005. – 1230 с.

8. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. – К.: Морион, 2001. – 408 с.

9. Музыченко А.П. Ноотропные препараты в психиатрической практике // Тр. VI Рос. нац. конгресса. "Человек и лекарство". – М., 1999. – С. 345-358.

10. Повереннова И.Е. Темина Л.Б. Депакин и ламотриджин в лечении медикаментозно-резистентных форм эпилепсии у взрослых и детей // Тез докл. 4-го Рос. нац. конгресса "Человек и лекарство". – М., 1997. – С. 102.

11. Попова Н.К., Науменко Е.В., Колпаков В.Г. Серотонин и поведение. – Новосибирск: Наука, 1978. – 323 с.

12. Томас Р. Броун, Грегори Л. Холмс. Эпилеп-

сия: Клиническое руководство / Пер. с англ. – М.: БИНОМ, 2006. – 288 с.

13. Фармакологія // За ред. І.С. Чекмана. - К.: Вища шк., 2001. - 598 с.

14. Энциклопедия лекарств / Гл. ред. Г.Л. Вышковский. – М.: РЛС, 2005, 2004. – 507с.

15. Эпилепсии и судорожные синдромы у детей: Руководство для врачей / Под ред. П.А.Темина, М.Ю. Никаноровой. - 2-е. изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1999. - 656 с.

16. Ярош А.К., Мандзюк Я.П. Противосудорожная активность ноотропных препаратов и их комбинаций // Фундаментальные проблемы фармакологии. – М., 2003. – С. 306.

17. Cell protective role of melatonin in the brain / Acuna-Castroviejo D., G. Escames, M. Macias et al. // J. Pineal Res. - 1995. - Vol. 19. - P. 57 - 63.

18. Chan T.J., Tang P.L. Characterization of the antioxidant effects of melatonin and related indolamines in vitro // J. Pineal Res. - 1996. - Vol. 20. - P. 187 - 191.

19. Influence of antiepileptic drugs on the convulsive and toxic activity of lindane in mice / Tochman A., Kaminski R., Turski W.A., Czuczwar S.J. // Pol. J. Pharmacol. - 1999. – Vol. 51, N 1. - P. 106 - 107.

20. Melatonin - a highly potent endogenous radical scavenger and electron donors. New aspects of the oxidation chemistry of this indole assessed in vitro / Poeggler B., Saarela S., Reiter R.J. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. - 1994. - Vol. 738. - P. 419 - 420.

21. Reiter R.J., Poeggler B., Chen Li-dun. Melatonin as a free radical scavenger. Theoretical implications for neurogenerative disorders in the aged // Acta Herontol. - 1994. - N 2. - P. 92 - 114.

22. Sea snail venom attacks epilepsy // Biotechnol. Newswatch. - 1999. - N 15. – P.2.



УДК 616.36-008.5-006.3:616.381-072.1

С.О. Мунтян*,
П.Б. Лисунець**,
Ю.В. Бондаренко*,
Г.В. Задорожний**,
В.Ю. Шевченко**

**ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ
МАЛОІНВАЗИВНИХ ХІРУРГІЧНИХ
ВТРУЧАНЬ У ЛІКУВАННІ МЕХАНІЧНОЇ
ЖОВТЯНИЦІ ДОБРОЯКІСНОЇ ЕТІОЛОГІЇ**

*Дніпропетровська державна медична академія**
кафедра хірургічних хвороб, топографічної анатомії та оперативної хірургії
(зав.- д.мед.н., проф. С.О.Мунтян)
*Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 11***
(гол. лікар- В.І. Чорний)

Ключові слова: механічна жовтяниця, лапароскопічна холедохолітомія, ендоскопічна папілосфінктеротомія, наслідки
Key words: mechanical jaundice, laparoscopic choledocholithotomy, endoscopic papillosphincterotomy, consequences

Резюме. Представлены результаты хирургического лечения 93 пациентов с механической желтухой доброкачественной этиологии. Большинство оперированных- пациенты пожилого возраста, с наличием сопутствующей патологии. На момент поступления показатели общего билирубина в 36,2% случаев были выше 100 мкмоль/л. Оперативное лечение проводилось с использованием лапароскопических и эндоскопических методик. Определены показания к выполняемым вмешательствам. Преимущество отдавали одноэтапным радикальным хирур-

гическим вмешательством. После лапароскопических операций осложнения возникли в 12% случаев, после эндоскопических - в 4,5%. Конверсия потребовалась в 2% случаев. Летальных исходов не было. Малоинвазивные хирургические вмешательства являются ведущими в лечении механической желтухи доброкачественной этиологии, позволяют существенно улучшить результаты лечения, снизить летальность.

Summary. The results of surgical treatment of 93 patients with mechanical jaundice of benign genesis are presented. The majority of patients operated on were elderly ones with concomitant pathology. At the moment of hospitalization, general bilirubin in 36,2 % of cases was higher than 100 mmol/l. Operative treatment was carried out with laparoscopic and endoscopic techniques. Indications to surgical interventions were determined. Advantage was given to radical surgical interventions. After laparoscopic operations, complication occurred in 12 % of cases, after endoscopic – in 4,5 %. Conversion was required in 2 % of cases. There were no lethal cases. Minimally-invasive surgical interventions are leading ones in treatment of mechanical jaundice of benign genesis, they allow to significantly better results of treatment, to lower mortality.

Хірургічне лікування механічної жовтяниці (МЖ) протягом останніх років зазнало змін завдяки впровадженню в практику малоінвазивних втручань. Для лікування МЖ використовують лапароскопічну холецистостомію, лапароскопічну холецистектомію (ЛХЕ) з холедохолітотомією [5,7]. Лапароскопічним шляхом можливе формування білідігестивних анастомозів. Широко розповсюджені ендоскопічні методи ліквідації холестазу - ендоскопічна папілотомія, ендоскопічна папілосфінктеротомія (ЕПСТ) та супрапапілярна холедоходуоденостомія, які при необхідності доповнюються літоекстракцією, назобіліарним дренажуванням, літотрипсією [3,4,6]. Перспективним напрямком ендобіліарної хірургії вважаються втручання, які виконують черезшкірним, черезпечінковим доступом [1].

Малоінвазивні втручання мають незаперечні переваги над традиційними операціями. До них відносяться мала травматичність, можливість поетапного лікування, зменшення кількості ускладнень, скорочення періоду післяопераційної та соціальної реабілітації хворих. Але необхідна подальша розробка таких проблем, як визначення показань до окремих малоінвазивних втручань, можливості їх поєднаного застосування та використання в складних оперативних ситуаціях [2,5,8].

Мета роботи - покращення результатів хірургічного лікування МЖ доброякісного генезу шляхом раціонального використання різних малоінвазивних втручань у залежності від виявлених патологічних змін у жовчовивідних протоках та загального стану хворого.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Малоінвазивні хірургічні втручання на жовчовивідних шляхах у відділенні лапароскопічної

хірургії 11 клінічної лікарні м. Дніпропетровська виконуються з 1995 року. На початку їх опанування санацію загальної жовчної протоки намагалися проводити ендоскопічними методами. При цьому повністю ліквідувати холедохолітіаз вдавалося не завжди, що в багатьох випадках потребувало конверсії, зумовлювало можливість розвитку ускладнень. З накопиченням досвіду, оволодінням технікою лапароскопічної холедохолітотомії та вивченням літературних даних підходи до вибору хірургічних втручань зазнали змін. У представленій роботі викладені наша теперішня тактика оперативного лікування хворих на МЖ доброякісного генезу та її результати.

В період з 2004 по 2006 рік різні мініінвазивні втручання на позапечінкових жовчних протоках виконані у 93 хворих на МЖ доброякісної етіології, віком від 21 до 87 років. Старше 60 років були 55,3% пацієнтів, і практично всі мали супутню патологію серцево-судинної, дихальної або ендокринної системи. Тривалість жовтяниці до 7 діб спостерігалась у 54,8% хворих, до 14 діб – у 32,3%, понад 14 діб – у 12,9%. При надходженні до стаціонару показники загального білірубину до 50 мкмоль/л виявлено у 37,3% хворих, до 100 мкмоль/л - у 26,5%, понад 100 мкмоль/л - у 36,2%. Жовтяниця була викликана причинами, які наведено в таблиці.

Оперативне лікування проводилось із застосуванням малоінвазивних технологій. Вибір хірургічного втручання вирішувався індивідуально, в залежності від тяжкості перебігу МЖ, даних обстеження жовчовивідних шляхів, наявності супутніх захворювань.

Пацієнтам, у яких причиною МЖ був холедохолітіаз на фоні калькульозного холециститу, а загальний стан дозволяв виконати радикальну операцію, перевагу віддавали одномо-

ментним хірургічним втручанням. ЕПСТ перед лапароскопічним втручанням виконували тільки при виявленні вклиненого у великому дуоденальному сосочку конкремента, при проведенні обов'язкової фіброгастродуоденоскопії на етапі передопераційного обстеження хворого. Через 1-2 доби після ЕПСТ виконували ЛХЕ із обов'язковою інтраопераційною холангіографією. У всіх інших випадках оперативне лікування розпочинали з лапароскопічного втручання. Поодинокі конкременти дистального відділу жовтого протоку видаляли через розширену міхурову протоку за допомогою кошика Дорміа, під рентгенологічним контролем. При впевненості в повному видаленні конкрементів та відсутності патології термінального відділу жовчовивідних шляхів дренивання жовтого протоку не проводили. При наявності в жовтому протоку великої кількості конкрементів або їх високому розташуванні для повноцінної ревізії виконували супрадуоденальну холедохотомію. Після ревізії жовчовивідних шляхів на рану жовтого протоку накладали безперервний обвивний шов, використовуючи розсмоктуваний шовний матеріал із періодом розсмоктування 60-90 діб (Софіл, Вікріл, Монокрил 4/0). Застосування такого матеріалу запобігає утворенню лігатурного холедохолітіазу. Оперативне втручання завершували дрениванням жовтого протоку за Холстедом-Піковським із подальшим контролем герметичності швів та контрольною інтраопераційною холангіографією. Дренаж жовтого протоку видаляли на 12-15 добу.

При поєднанні ХЛ із порушенням прохідності термінального відділу жовтого протоку виконували ЛХЕ, холедохолітотомію, дренивання жовтого протоку за Холстедом-Піковським. На 1-2 добу після операційного періоду виконували контрольну фістулографію. При відсутності конкрементів у жовчовивідних шляхах хворого лікували консервативно з проведенням повторної фістулографії на 7-8 добу післяопераційного періоду. У багатьох випадках на фоні ліквідації жовчної гіпертензії спостерігався регрес явищ папіліту і відновлення нормального пасажу жовчі в дванадцятипалу кишку. При збереженні явищ непрохідності термінального відділу жовтого протоку хірургічне втручання доповнювали ЕПСТ.

У випадках виявлення мікрохоледохолітіазу ЛХЕ закінчували дрениванням жовтого протоку за Холстедом-Піковським, а потім через 24-48 годин виконували ЕПСТ.

Пацієнтам із тривалою жовтяницею, високими показниками білірубіну, явищами печінкової недостатності та холангіту вважаємо за доцільне використання ендоскопічних методів

декомпресії жовчовивідних шляхів як варіант передопераційної підготовки.

ЕПСТ є оптимальним хірургічним втручанням при ПХЕС на фоні патології великого дуоденального сосочка. У випадках наявності резидуального холедохолітіазу її доповнювали літотрипсиєю та ендоскопічною механічною літотрипсиєю. При неможливості виконання ЕПСТ у хворих із ХЛ намагалися виконати лапароскопічну холедохолітотомію.

Причини механічної жовтяниці в оперованих хворих

Назва захворювання	Кількість хворих	
	абс.	%
Калькульозний холецистит+ холедохолітіаз (ХЛ)	64	68,8
Хронічний калькульозний холецистит+стенозуючий папіліт	4	4,3
Хронічний безкам'яний холецистит+стенозуючий холангіт	1	1,1
Хронічний калькульозний холецистит+біліарний панкреатит	1	1,1
Постхолецистектомічний синдром (ПХЕС)+резидуальний холедохолітіаз	18	19,4
ПХЕС+ резидуальний холедохолітіаз+стенозуючий папіліт	2	2,2
ПХЕС+стеноз великого дуоденального сосочка	3	3,1
Всього	93	100

У хворих похилого віку з високим операційно-наркозним ризиком виконували лише ендоскопічні втручання. Така тактика дозволяє відновити прохідність жовчовивідних шляхів, ліквідувати явища холангіту та жовтяницю і звільнити хворого від складного оперативного втручання.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

ЛХЕ, холедохолітотомія із зовнішнім дрениванням жовтого протоку за Холстедом-Піковським виконані у 31 хворого. У трьох хворих післяопераційний період ускладнився внутрішньочеревною кровотечею, що призвело до необхідності виконання релапароскопії. У трьох пацієнтів шляхом фістулографії виявлені залишені кон-

кременти в дистальному відділі холедоха. Останні видалені за допомогою ЕПСТ. В одному випадку здійснено перехід на лапаротомію у зв'язку з наявністю у хворого великої міхурово-дуоденальної норичі. В одному випадку лапароскопічну ревізію жовчовивідних шляхів завершено формуванням холедоходуоденоанастомоза.

ЛХЕ, дренажу холедоха за Холстедом-Піковським із наступною ЕПСТ виконали у п'яти пацієнтів.

Після ЕПСТ у шести пацієнтів хірургічне лікування завершено ЛХЕ з інтраопераційною холангіографією. У одного хворого ліквідувати ХЛ за допомогою ЕПСТ не вдалося. Другим етапом виконана лапароскопічна холедохолітотомія.

Тільки ендоскопічні втручання при жовтяниці на фоні ХЛ і калькульозного холециститу застосовані у 25 хворих. ЕПСТ ускладнилася у двох випадках кровотечею із папілотомної рани, в одному – гострим панкреатитом. Лікування ускладнень здійснено консервативними методами.

При лікуванні ПХЕС ендоскопічна папілосфінктеротомія виявилася ефективною у 18 хворих. У всіх випадках конкременти відійшли самостійно, відновився нормальний пасаж жовчі. У двох пацієнтів ЕПСТ виявилася неефектив-

ною, у трьох пацієнтів виконати її не вдалося через анатомічні особливості зони великого дуоденального сосочка. Хворим виконано лапароскопічну холедохолітотомію з дренажуванням холедоха за Холстедом-Піковським.

Таким чином, здійснено 50 лапароскопічних оперативних втручань і 67 ендоскопічних. Після лапароскопічних втручань ускладнення виникли у шести (12%) хворих, що призвело до необхідності повторного оперативного втручання у трьох випадках (6%). Конверсія виявилася необхідною в одного хворого (2%). Ускладнення після ендоскопічних втручань виникли у трьох хворих (4,5%). ЕПСТ виконати не вдалося через особливості зони великого дуоденального сосочка у двох хворих (3%). Летальних випадків не було.

ВИСНОВКИ

1. Малоінвазивні методи в наш час є провідними в лікуванні МЖ доброякісної етіології. Їх використання в більшості випадків дозволяє провести повноцінну корекцію патології жовчовивідних шляхів без травматичних лапаротомних втручань.

2. Диференційний підхід до вибору хірургічного втручання в залежності від конкретної клінічної ситуації дозволяє покращити результати лікування, зменшити летальність.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дяченко В.В. Выполнение диагностических и лечебных вмешательств с использованием чрескожного чреспеченочного доступа у больных с обтурационной желтухой // Клініч. хірургія.-2001.-№10.-С.28-31.

2. Комбинированное малоинвазивное лечение сложных случаев холедохолитиаза / Эктон В.Н., Редькин А.Н., Куркин А.В. и др. // Эндоскоп. хирургия.-2001.-№2.-С.71.

3. Кудреватых И.П., Щетинин В.Н. Эндоскопическая механическая литотрипсия в лечении холедохолитиаза // Вестн. хирургии им. Грекова.-2001.-№5.-С.19-20.

4. Лукичев О.Д., Гаврилов В.В., Марийко В.А. 15-летний опыт применения эндохирургических опе-

раций при холедохолитиазе // Эндоскоп. хирургия.-2000.-№6.-С.9-12.

5. Место и возможности малоинвазивных вмешательств в лечении больных механической желтухой / Каримов Ш.И., Ким В.Л., Юнусметов Ш.А. и др. // Эндоскоп. хирургия.-2003.-№1.-С.23-26.

6. Насташенко И.Л., Довбенко О.В. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия // Эндоскоп. хирургия.-2002.-№6.-С.48-51.

7. Огородник П.В. Лапароскопическая холедохолитотомия. Показания и способы завершения // Клініч. хірургія.-2001.-№10.-С.10-12.

8. Хирургическая тактика лечения холедохолитиаза / Мешков С.В., Цветков Б.Ю., Кривошеков Е.П. и др. // Эндоскоп. хирургия.-2002.-№5.-С.59-60.



УДК: 616-37-002.1-092-07 : 612.014

Г.О. Родинська

**КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ
ГОМЕОСТАЗУ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ І
ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО
БІЛІАРНОГО ПАНКРЕАТИТУ**

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії
(зав. – д. мед. н., проф. С.О. Мунтян)*

Ключові слова: *гострий біліарний
панкреатит, гомеостаз, прогноз
захворювання*

Key words: *acute biliary
pancreatitis, homeostasis, disease
prognosis*

Резюме. *Проведен анализ диагностической и прогностической ценности основных показателей гомеостаза у 50 больных с острым билиарным панкреатитом. Данные сравнивали с аналогичными показателями 44 больных с холедохолитиазом и 47 больных с острым деструктивным холециститом. Наиболее достоверным в течение всего периода наблюдения был показатель содержания билирубина и его прямой фракции в плазме крови. Использование прогностически достоверных показателей гомеостаза в комплексе с данными клинического течения и инструментального исследования позволяет составить индивидуальный прогноз по течению заболевания и эффективности его лечения.*

Summary. *The analysis of diagnostic and prognostic values of the basic homeostasis parameters in 50 patients with acute biliary pancreatitis was conducted. The data were compared to similar parameters of 44 patients with choledocholithiasis and 47 patients with acute destructive cholecystitis. The most authentic parameter during the whole period of supervision was bilirubin level and its direct fraction in blood plasma. Use of prognostically authentic parameters of homeostasis in a complex with the data of clinical course and instrumental research allows to make an individual prognosis as to disease course and treatment efficiency.*

У структурі причин розвитку гострого панкреатиту однією з основних є хвороба жовчовивідних проток, особливо калькульозного генезу, частота якої становить 35,8-70,7%. При такій патології гострий панкреатит визначається як гострий біліарний панкреатит, якому властиві клінічні, діагностичні та лікувально-тактичні особливості. Виникнення жовтяниці у хворих на гострий біліарний панкреатит значно погіршує перебіг захворювання, сприяє появі системних розладів, гнійного холангіту, печінково-ниркової недостатності, холемічної кровотечі. Наявність жовтяниці не тільки ускладнює перебіг захворювання, але й суттєво впливає на вибір тактики і результат лікування. Індивідуальна лікувальна тактика з переважним застосуванням мініінвазивних методів дозволяє поліпшити результати лікування і стати перешкодою до прогресування панкреонекрозу [2, 5, 10].

Проте проблемними залишаються некротичні форми захворювання з тяжким клінічним перебігом, летальність при яких коливається в межах 20-50% [4]. Впровадження сучасних технологій дозволило значно прискорити і покращити діагностику гострого панкреатиту. Але і на сьогодні ряд питань чекають вирішення. Серед них – своєчасна діагностика гострого панкреатиту на

догоспітальному та ранньому госпітальному етапах, розпізнання деструктивних форм та інші. Досить актуальним вважається своєчасне розпізнання деструктивних форм захворювання [1, 9].

Проблема гострого деструктивного панкреатиту є однією з найважливіших у хірургічній науці. Незважаючи на певні успіхи, пов'язані із розробкою та впровадженням нових діагностичних схем, методів консервативної терапії та мініінвазивних хірургічних методик лікування, суттєвого прориву щодо зменшення летальності не було отримано [8]. Різноманітні тактичні підходи до хірургічного лікування інфікованих форм деструктивного панкреатиту вимагають постійного удосконалення і мають бути предметом багаточисельних досліджень [7].

Алгоритмоване обстеження та лікування хворих на гострий панкреатит із використанням відповідних сучасних схем з урахуванням фази перебігу захворювання, своєчасне та повноцінне оперативне лікування дозволяють отримати зменшення рівня летальності та ускладнень у цій категорії тяжких хворих [3, 6].

Тому визначення прогностичної цінності основних показників гомеостаза у хворих на гострий біліарний панкреатит дозволяє не тільки

оцінити тяжкість перебігу процесу, але й разом із урахуванням даних інструментального обстеження (ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія, фіброгастродуоденоскопія, відеолапароскопія) визначити лікувальну тактику у кожному конкретному випадку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Була проаналізована 141 історія хвороби пацієнтів із різними формами та ускладненнями жовчнокам'яної хвороби, які перебували на лікуванні у Клінічному об'єднанні швидкої медичної допомоги міста Дніпропетровська. Серед них пацієнти із гострим біліарним панкреатитом склали 50 осіб (I група), із холедохолітіазом – 44 особи (II група), із гострим деструктивним холециститом – 47 осіб (III група). Серед пацієнтів основної I групи було 33 жінки та 17 чоловіків, вік хворих був від 39 до 84 років. Термін госпіталізації від початку захворювання від 1,5 години до 9 діб. Всі пацієнти були прооперовані у термін від 1 доби до 17 діб від моменту госпіталізації. Інтраопераційно було визначено тотальний панкреонекроз у 27 пацієнтів, некроз голівки підшлункової залози у 9 пацієнтів, вогнищевий панкреонекроз у 14 пацієнтів. За характером змін у підшлунковій залозі геморагічний панкреонекроз був відзначений у 24 пацієнтів, жировий – у 11 та змішаний – у 15. Всім хворим було виконано адекватне оперативне втручання, консервативну терапію проводили з використанням традиційних препаратів, методів і доз. Основне захворювання у пацієнтів обтяжалося такими ускладненнями: ферментативний перитоніт – у 41 пацієнта, парапанкреатит – у 8 пацієнтів, арозія судин некротизованої ділянки підшлункової залози із вторинною кровотечею – у 4 пацієнтів, що стало причиною для релапаротомії, паранефрит – у 3, абсцес чепцевої сумки – у 8, гостра виразка шлунка – у 1 випадку. Пневмонія та/або ексудативний плеврит були відзначені в 11 пацієнтів.

Отримані дані дослідження порівнювали з даними обстеження пацієнтів II-ї і III-ї груп. Серед них було 62 жінки та 29 чоловіків. Вік хворих від 33 до 89 років, термін госпіталізації від початку захворювання складав від 6 годин до 3 тижнів. Всі пацієнти також були прооперовані у термін від 1 доби до 7 діб з моменту госпіталізації. Адекватний обсяг оперативного втручання і традиційну терапію отримали всі пацієнти груп порівняння. У пацієнтів із холедохолітіазом відзначали: гнійний холангіт – у 12 випадках, міхурово-дуоденальну норичу – у 5 випадках, гостру виразку шлунка – у 3 пацієнтів. Деструктивний холецистит був обтяжений у 26

пацієнтів: розповсюджений перитоніт – у 6 випадках, обмежений перитоніт – у 18 випадках, гострий ерозивний гастрит – у 2 випадках.

У всіх пацієнтів досліджували основні показники гомеостазу: кількість еритроцитів та рівень гемоглобіну в крові, кількість лейкоцитів у крові, показники лейкоцитарної формули, лейкоцитарний індекс інтоксикації, показники вмісту глюкози та АЛТ і альфа-амілази у сироватці крові, рівень діастази в сечі, вміст білірубину та його фракцій у крові; показники сечовини та азоту сечовини в сироватці крові, показники гемостазу і концентрацію білка плазми крові. Показники основних лабораторних досліджень вивчали в динаміці, визначаючи їх на момент госпіталізації, перед оперативним втручанням, на 3 добу після операції та перед випискою із стаціонару. Відповідно до даних лабораторного дослідження враховували результати ультразвукового дослідження печінки, підшлункової залози, позапечінкових жовчних проток, а також дані ендоскопічної рентгенхолангіопанкреатографії.

Статистичну обробку матеріалу виконували з використанням параметричних і непараметричних статистичних методів (достовірність різниці за критерієм Стьюдента) – в залежності від операційних характеристик отриманих даних.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Були проаналізовані зміни основних показників гомеостазу у пацієнтів із гострим біліарним панкреатитом у різні терміни захворювання, які були співставлені з аналогічними показниками у пацієнтів груп порівняння, даними клінічного перебігу захворювання, а також інструментального дослідження. При цьому отримані наступні дані.

Середня кількість еритроцитів у крові пацієнтів із гострим біліарним панкреатитом на момент госпіталізації становила $4,35 \pm 0,07 \times 10^{12}/\text{л}$, перед операцією – $4,15 \pm 0,07 \times 10^{12}/\text{л}$, на третю добу після операції – $3,66 \pm 0,06 \times 10^{12}/\text{л}$, кінцевий – $3,87 \pm 0,06 \times 10^{12}/\text{л}$ ($p > 0,05$) – табл. Показник гематокриту виявився $46 \pm 2,7\%$ при госпіталізації і $34 \pm 2,1\%$ після оперативного втручання. Концентрація гемоглобіну при госпіталізації склала $135,7 \pm 2,34$ г/л ($p < 0,001$), але в подальшому різниця показника виявилася невірогідною. Тобто, ці показники мало відрізнялися від показників груп порівняння, зниження їх відповідало обсягу крововтрати під час оперативного втручання, а тому вони показали малу прогностичну цінність протягом всього терміну лікування.

Кількість лейкоцитів у периферичній крові на момент госпіталізації становила $11,5 \pm 0,67 \times 10^9/\text{л}$, перед операцією – $10,08 \pm 0,58 \times 10^9/\text{л}$, на третю

добу після операції – $10,99 \pm 0,63 \times 10^9/\text{л}$, кінцевий – $6,69 \pm 0,42 \times 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$). Показник групи порівняння складав відповідно: $9,63 \pm 0,52 \times 10^9/\text{л}$, $9,67 \pm 0,79 \times 10^9/\text{л}$, $12,8 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$ та $6,95 \pm 0,36 \times 10^9/\text{л}$. Показник мав високу вірогідність до операції, проте в інші терміни його цінність значно поступалася. Зсув нейтрофілів до юних форм був малоінформативним протягом усього терміну дослідження. Аналогічно змінювався і лейкоцитарний індекс інтоксикації, який на момент госпіталізації становив $6,57 \pm 0,7$, перед операцією – $4,24 \pm 0,46$, на третю добу після операції – $6,15 \pm 0,6$, кінцевий – $2,2 \pm 0,27$ ($p > 0,05$). Показник групи порівняння становив відповідно: $4,76 \pm 0,43$, $4,43 \pm 0,66$, $5,89 \pm 0,42$ та $2,54 \pm 0,28$.

Достатньо високий рівень діагностичної цінності виявив показник концентрації загального білірубину і його фракцій. Так, значення загального білірубину становило на момент госпіталізації $24,04 \pm 2,96$ мкмоль/л, перед операцією – $16,81 \pm 2,7$ мкмоль/л, на третю добу після операції – $14,86 \pm 1,49$ мкмоль/л, кінцевий – $10,01 \pm 0,76$ мкмоль/л ($p > 0,05$). Показник групи порівняння становив відповідно: $82,18 \pm 5,52$ мкмоль/л, $72,48 \pm 8,59$ мкмоль/л, $43,98 \pm 4,89$ мкмоль/л та $26,62 \pm 2,14$ мкмоль/л. При цьому найбільш показовими були зміни його прямої фракції, яка складала на момент госпіталізації $14,59 \pm 2,51$ мкмоль/л, перед операцією – $6,1 \pm 0,95$ мкмоль/л, на третю добу після операції – $8,19 \pm 0,95$ мкмоль/л, кінцевий – $4,97 \pm 0,41$ мкмоль/л ($p > 0,05$). Показник групи порівняння становив відповідно: $69,75 \pm 5,12$ мкмоль/л, $57,48 \pm 7,6$ мкмоль/л, $32,04 \pm 4,23$ мкмоль/л та $18,17 \pm 1,96$ мкмоль/л. Зміни показника активності АЛТ мали

діагностичне значення для визначення тяжкості процесу тільки на момент госпіталізації. Так, активність ферменту на час госпіталізації становила $0,97 \pm 0,07$ ($p < 0,001$), перед операцією – $0,84 \pm 0,09$, на третю добу після операції – $0,69 \pm 0,084$, кінцева – $0,6 \pm 0,1$ ($p > 0,05$). Показник групи порівняння складав відповідно: $1,13 \pm 0,08$, $0,93 \pm 0,09$, $0,79 \pm 0,08$ та $0,8 \pm 0,07$.

Активність ферментів підшлункової залози (альфа-амілаза та діастаза) виявила високу діагностичну цінність протягом терміну їх спостереження. Так, активність альфа-амілази на час госпіталізації складала $50,13 \pm 5,08$ ($p < 0,001$), перед операцією – $32,6 \pm 4,28$, на третю добу після операції – $22,09 \pm 1,45$, кінцева – $22,73 \pm 2,07$ ($p < 0,05$). Показник групи порівняння складав відповідно: $1,13 \pm 0,08$, $0,93 \pm 0,09$, $0,79 \pm 0,08$ та $0,8 \pm 0,07$. Активність діастази в сечі на час госпіталізації складала $278,5 \pm 43,8$ од. ($p < 0,001$), перед операцією – $159,0 \pm 40,4$ ($p < 0,001$), на третю добу після операції – $81,8 \pm 12,9$ ($p < 0,05$), кінцева – $42,9 \pm 5,0$ ($p < 0,05$). Показник групи порівняння складав відповідно: $37,3 \pm 3,17$, $57,94 \pm 8,34$, $33,26 \pm 7,46$ та $61,3 \pm 18,7$.

Показники рівня сечовини та азоту сечовини склали діагностичну цінність, відбиваючи стан інтоксикації, і мало свідчили про зміни у підшлунковій залозі. Так, вміст сечовини в сироватці крові на час госпіталізації складав $6,08 \pm 0,33$ ммоль/л, перед операцією – $5,1 \pm 0,37$ ммоль/л, на третю добу після операції – $5,22 \pm 0,49$ ммоль/л, кінцевий – $4,56 \pm 0,27$ ммоль/л ($p < 0,05$). Показник групи порівняння складав відповідно: $8,54 \pm 0,74$ ммоль/л, $7,21 \pm 0,92$ ммоль/л, $7,46 \pm 0,88$ ммоль/л та $6,33 \pm 0,46$ ммоль/л.

Таблиця

Порівняльна характеристика показників гомеостазу у хворих із гострим біліарним панкреатитом (група I), хворих із холедохолітіазом (група II) та хворих із гострим деструктивним холециститом (група III)

Група	n	Еритроцити				Лейкоцити				ЛПН				Діастаза			
		при госп.	перед операц.	3-я доба п/о	кінц.	при госп.	перед операц.	3-я доба п/о	кінц.	при госп.	перед операц.	3-я доба п/о	кінц.	при госп.	перед операц.	3-я доба п/о	кінц.
I	n	50	38	49	48	50	40	49	47	50	40	49	49	39	25	30	23
	M	4,35	4,15	3,66	3,87	11,5	10,08	10,99	6,69	6,57	4,24	6,15	2,2	278,5	159	81,8	42,9
	σ	0,48	0,42	0,44	0,44	4,7	3,64	4,39	2,88	4,99	2,94	4,21	1,89	273,5	202	70,8	24,0
II	n	0,07	0,07	0,06	0,06	0,67	0,58	0,63	0,42	0,7	0,46	0,6	0,27	43,8	40,4	12,9	5,0
	t1	0,57	1,13	0,45	1,11	1,81	0,59	0,46	1,37	0,57	0,22	1,13	1,58	5,2	3,05	2,23	-
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001	<0,05	-
III	n	1,34	0,66	0,65	1,24	2,22	0,041	2,09	0,47	2,19	0,23	0,35	7,69	5,49	2,45	3,25	0,95
	t2	1,34	0,66	0,65	1,24	2,22	0,041	2,09	0,47	2,19	0,23	0,35	7,69	5,49	2,45	3,25	0,95
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05	>0,05
III	nр	0,59	0,7	0,63	0,67	0,06	0,078	0,065	0,1	0,063	0,1	0,07	0,177	0,001	0,002	0,004	0,01
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05	>0,05

Групи		Білірубін				Білірубін прямий				АЛТ				α-амілаза			
		при госп.	перед операц.	3-я доба п/о	кінц.	при госп.	перед операц.	3-я доба п/о	кінц.	при госп.	перед операц.	3-я доба п/о	кінц.	при госп.	перед операц.	3-я доба п/о	кінц.
I	n	39	28	44	41	37	24	42	40	36	15	15	15	42	30	42	36
	M	24,04	16,81	14,86	10,01	14,59	6,1	8,19	4,97	0,97	0,84	0,69	0,6	50,13	32,6	22,09	22,73
	σ	18,47	14,27	9,89	4,86	15,28	4,6	6,24	2,59	0,42	0,35	0,33	0,39	32,92	23,47	9,42	12,4
	m	2,96	2,7	1,49	0,76	2,51	0,95	0,95	0,41	0,07	0,09	0,084	0,1	5,08	4,28	1,45	2,07
II	t1	0,93	0,3	0,18	1,12	1,13	0,96	0,014	1,084	3,36	1,86	0,05	0,7	4,04	2,75	2,36	2,23
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,05	<0,05	<0,05
III	t2	9,28	6,18	5,7	7,31	9,67	6,7	5,5	6,59	1,9	0,73	0,83	1,58	5,1	1,3	1,87	0,78
	p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
	np	0,017	0,022	0,03	0,06	0,02	0,07	0,05	0,12	0,65	0,8	0,88	0,84	0,008	0,013	0,03	0,02

Висновки ультразвукового дослідження у 93% співпали з інтраопераційними даними при деструктивному холециститі, у 83% при холедохолітазі і виявилися інформативними у 94% випадків гострого біліарного панкреатиту для діагностики захворювання. Проте інформативна цінність у діагностиці ускладнень панкреатиту була недостатньою. Ендоскопічна ретроградна холецистопанкреатографія виявилася інформативною у 98% випадків.

ПІДСУМОК

Таким чином, для діагностики і прогнозування перебігу та формування гнійно-некротичних ускладнень гострого біліарного панкреатиту найбільшу інформативність при госпіталізації виявили такі показники гомеостазу, як рівень гемоглобіну крові, активність АЛТ, альфа-

амілази крові і діастази сечі. Перед оперативним втручанням набули значення рівень лейкоцитів у крові, лейкоцитарний індекс інтоксикації, в той же час прогностична значущість печінкових та панкреатичних ферментів зменшилася. На третю добу після оперативного втручання прогностично значущим був вміст лейкоцитів крові. Вміст білірубину та його прямої фракції у плазмі крові залишався вірогідним діагностичним і прогностичним критерієм протягом усього терміну лікування. Використання прогностично значущих показників гомеостазу в комплексі із клінічним перебігом захворювання і даними інструментального дослідження дозволяє скласти індивідуальний прогноз щодо подальшого перебігу захворювання і адекватності проведення лікувальних заходів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. До питання діагностики та лікування гострого панкреатиту / І.О. Гіленко, Д.Г. Дем'янюк, В.І. Ляховський та ін. // Матеріали XXI з'їзду хірургів України. Т.1. – Запоріжжя, 2005. – С. 139-141.
2. Дроняк М.М. Диференційована хірургічна тактика у хворих з гострим біліарним панкреатитом та синдромом жовтяниці // Клініч. хірургія. – 2005. - №1. – С. 32-34.
3. К вопросу классификации острого панкреатита / А.И. Дронов, И.А. Ковальская, Е.Р. Денека, В.Я. Шпак // Матеріали XXI з'їзду хірургів України. Т.1. – Запоріжжя, 2005. – С. 162-164.
4. Лікування гострого панкреатиту в умовах міського спеціалізованого центру / В.П. Андрющенко, Д.М. Бідюк, Ю.С. Лисюк, О.М. Дворчин // Матеріали XXI з'їзду хірургів України. Т.1. – Запоріжжя, 2005. – С. 119-120.
5. Мунтян С.О., Баранник С.І., Родинська Г.О. Динаміка змін в системі гомеостазу у хворих на жовчокам'яну хворобу, ускладнену гострим біліарним панкреатитом // Актуальні проблеми сучасної медицини. - К., 2006. - Т.6, вип. 1-2. - С. 92-94.
6. Острый панкреатит – итоги 10 лет работы центра / В.И. Десятерик, В.В. Шаповалюк, А.В. Котов, С.П. Михно // Матеріали XXI з'їзду хірургів України. Т.1. – Запоріжжя, 2005. – С. 157-160.
7. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфенд Б.Р. Эволюция стерильного панкреонекроза при различных режимах антибактериальной профилактики // Анналы хирургии. – 2002. - №1. – С. 31-35.
8. Шалимов А.А., Нечитайло М.Е., Литвиненко А.Н. Современные тенденции в диагностике и лечении острого деструктивного панкреатита // Клініч. хірургія. – 2006. - №6. – С. 12-20.
9. Kiriyaama S., Kumada T., Tanikawa M. Recent advances in biochemical diagnosis and assessment of severity in acute pancreatitis // Nippon Rinsho. – 2004. – Vol. 62, N 11. – P. 2035-2039.
10. Saraswat V.A., Sharma B.C., Agarwal D.K. Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: response to therapy // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2004. – Vol. 19, N 10. – P. 1206-1211.

УДК: 616.12.-008.331.1:616.891.2]-06

**І.В. Дроздова,
О.М. Мацуга**

*Кримський республіканський НДІ
фізичних методів лікування та медичної кліматології ім. І.М. Сеченова
Дніпропетровський національний університет*

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, депресії, автоматизована система VerMed, психосоматичні співвідношення
Key words: arterial hypertension, hysteria, depressions, automatic system VerMed, psychosomatic interrelations

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА ІСТЕРІЯ: МАТЕМАТИЧНІ МОДЕЛІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ

Резюме. Проведен аналіз взаємозв'язку величин систолического артеріального тиску (САД) і психологічного показника істерії (І) у 284 хворих артеріальною гіпертензією (АГ). Для обробки даних САД і І запропонована процедура оцінки ризику (ймовірностей) перебування пацієнтів у зонах контролю. Використання даної процедури, реалізованої в автоматизованій системі VerMed аналізу медичних даних, дозволило встановити вплив психологічних особливостей хворих АГ на рівень АД. Отримані результати свідчать про відсутність впливу І на рівень САД, як ведучого фактора в початкових стадіях АГ, що вимагає подальшого вивчення преморбідних особливостей хворих АГ і їх зв'язку з І. Тільки комбінований підхід (медико-психотерапевтичний) повинен використовуватися для вирішення проблеми профілактики і лікування АГ.

Summary. The analysis of systolic arterial pressure (SAP) volumes and hysteria (Hy) psychological index in 284 patients with arterial hypertension (AH) was fulfilled. For SAP and Hy data processing there was suggested the procedure concerning probability of patients being in the control zones. Use of this procedure, which was accomplished in VerMed automatic system for medical data analysis, made it possible to determine psychological peculiarities of patients with AH influence on AP level. Received results show the absence of Hy influence on SAP level as the leading factor at the initial stages of AH, this demands further study of premorbid peculiarities of patients with AH and their connection with Hy. Only combined approach (medico-psychotherapeutic) should be used for solution of AH prophylaxis and treatment problem.

“Істерія” (І) – термін, який прийшов із давньогрецької медицини (у зв'язку із припущенням про роль матки – hysteria – у виникненні захворювання) [3,5,8,13]. Останніми роками знову відбувається поживлення інтересу до І як моделі психогенного захворювання, яке значною мірою відображає патоморфоз неврозів та психогенії під впливом видозмін соціальних, економічних та культурних аспектів життя [3,13,14]. Поряд із видозмінами клінічних проявів І, збільшенням кількості змішаних (істеро-неврастенічних, істеро-фобічних) форм відзначається як зникнення поняття істеричних неврозів (що можна пояснити підвищенням рівня культури, освіти, свідомості людей), так і поглиблення наукових знань про І, що дає можливість віднести І сьогодні до неврастенії чи дисоціативних розладів.

І притаманна надмірно яскрава, поліморфна та видозмінена симптоматика, яку схематично можна зобразити декількома групами проявів, до яких належать психічні розлади, моторні, сенсорні та вегетативно-вісцеральні порушення [3,5,8]. Найчастішими проявами істерично-емоційно-афективних розладів є коливання настрою,

його зниження, страхи. Загальними особливостями вказаних порушень є незначна глибина, демонстративність, штучність (переважно та суттєво визначена ситуаційна їх зумовленість.) Своєрідність фобій та астенії при І відзначено багатьма авторами [3,5,8,13,14].

Особам з істеричними особливостями характеру та певними психастенічними рисами (непевненість, недовірливість) у період життєвих труднощів, необхідності прийняття рішень притаманні прояви істеричного неврозу із “втечею у хворобу”. Хворі, які мають певні фобії ще з дитинства, фіксуються на фобіях, пов'язаних із роботою. У самому нав'язливому симптомокомплексі хворим з І притаманні більше демонстративність та втеча від труднощів, ніж переживання нав'язливості.

Незважаючи на те, що клінічна характеристика І досить патогномонічна, диференційно-діагностичні підходи до І увесь час змінюються у зв'язку з патоморфозом І на сучасному етапі розвитку суспільства [3,5,8,13].

Велика увага, особливо останніми роками, приділяється ролі психологічних факторів (три-

воги, депресії, I) у розвитку та прогресуванні артеріальної гіпертензії (АГ), що зумовлено високим рівнем захворюваності та інвалідизації від серцево-судинних захворювань у всьому світі. Вплив психологічних особливостей хворих на перебіг АГ відзначається рядом авторів [3,5,6,8,13,14]. Провідним в особистості хворого на АГ вважається невротизація особистості у поєднанні із підвищеною тривогою за стан свого здоров'я та намаганням повернути до себе увагу оточуючих [3,5,6,8].

Аналіз літературних даних свідчить про обмежене використання методів математичної статистики для дослідження зв'язку артеріального тиску (АТ) із психологічними особливостями хворих на АГ [4,6]. Найчастіше застосовуються методи факторного та кореляційного аналізу [1,4,6]. З метою отримання більш вірогідних результатів використовуються знаходження імовірностей перебування значень показників у зонах контролю на основі імовірнісної оцінки функцій розподілу показників [9,10,11]. Задачі імовірнісної оцінки функцій розподілу вирішують шляхом реалізації як параметричних, так і непараметричних методів оцінювання функцій розподілів [9,10]. Враховуючи, що медичні дані за своєю природою можуть бути неоднорідними, в роботі при реалізації параметричних методів застосовуються суміші нормальних розподілів [9,10]. Поряд із параметричним відтворенням функції розподілу проводиться непараметричне відтворення, що не вимагає знання виду функції розподілу. В цьому випадку застосовують локальні поліноміальні сплайни, близькі до інтеполяційних у середньому [11].

Мета роботи – розробка процедури обробки медичних даних для дослідження взаємозв'язків між систолічним артеріальним тиском у хворих із артеріальною гіпертензією та істерією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Відкрите контрольоване дослідження, що проводилось на базі Кримського республіканського НДІ фізичних методів лікування та медичної кліматології ім. І.М. Сеченова, після отримання інформованої згоди, охоплювало 284 хворих на есенційну АГ. Хворі були розподілені на 2 групи. У 1 групу увійшло 134 хворих із м'якою АГ (МАГ) (50 чоловіків, 84 жінки) віком у середньому $46,7 + 0,63$ року. Серцеву не-

достатність 1 стадії було виявлено у 65 осіб. До 2 групи увійшли 150 хворих із помірною АГ (ПАГ) (51 чоловік, 99 жінок), віком у середньому $52,6+0,48$ року. Серцеву недостатність 1 стадії було виявлено у 142 осіб, 2 А стадії – у 6 осіб. Дизайн дослідження: критерії включення – наявність стабільної МАГ та ПАГ, вік від 30 до 60 років; критерії виключення – наявність клінічно вагомої супутньої патології або асоційованих станів.

При обстеженні у хворих проводили вимірювання АТ за стандартизованими методиками, для подальшого аналізу використовували середнє значення показника САТ [12]. Для дослідження психологічних особливостей пацієнтів використовували Міннесотський багатофазний особистісний тест (ММРІ), валідність (змістовну, критеріальну та конструктивну) та надійність (тест-ретестовий тип та коефіцієнт внутрішньої усталеності) якого доведено й перевірено [2]. Тест ММРІ складається із 3 оцінювальних (L, F, K) та 10 клінічних шкал (іпохондрії, депресії, істерії, психопатії, чоловічості-жіночості, параної, психастенії, шизофренії, гіпоманії, інтроверсії), серед яких для подальшого аналізу було обрано шкалу Ну – істерії. Згідно зі встановленими нормами для САТ [12] та показників шкали Ну [2] (нормою для останньої вважається діапазон 30-70), ділянки реалізації показників було розбито на зони контролю.

Для хворих із МАГ та ПАГ необхідно знайти оцінки імовірностей одночасного перебування САТ та I у зонах контролю та провести порівняння цих оцінок.

Формально постановка задачі має наступний вигляд. Нехай задано результати медичного обстеження пацієнтів із МАГ та ПАГ у вигляді відповідних масивів

$$\Omega_1 = \{x_{1,i}, y_{1,1,i}, y_{1,2,i}, y_{1,3,i}, i = \overline{1, N_1}\}$$

$$\text{та } \Omega_2 = \{x_{2,i}, y_{2,1,i}, y_{2,2,i}, y_{2,3,i}, i = \overline{1, N_2}\},$$

де $x_{k,i}, y_{k,1,i}, y_{k,2,i}$ та $y_{k,3,i}, i = \overline{1, N_k}, k = 1, 2$, – для i -го пацієнта з АГ k ступеня значення показників САТ, відповідно.

Будемо розглядати окремі складові масивів $\Omega_k, k = 1, 2$, а саме масиви:

$$\Omega_{k,h} = \{x_{k,i}, y_{k,h,i}, i = \overline{1, N_k}\}, h = 1, 2, 3, k = 1, 2.$$

Кожен масив $\Omega_{k,h}$, $h=1,2,3$, $k=1,2$, можна розглядати як реалізацію відповідної двовимірної випадкової величини $\xi_{k,h} = (\zeta_k, \eta_{k,h})$, що характеризується функцією розподілу $G_{k,h}(x, y) = P\{0 \leq \zeta_k < x, 0 \leq \eta_{k,h} < y\}$, де $G_{k,h}(\bullet) \in C^{w_1, w_2}$, $w_1, w_2 = 2, 3, \dots$

Задамо розбиття ділянок реалізації кожної випадкової величини $\xi_{k,h} = (\zeta_k, \eta_{k,h})$,

$h=1,2,3$, $k=1,2$, на $n_{x_k} \times n_{y_{k,h}}$ зон контролю $B_{l,v}^{k,h}$, $l = \overline{1, n_{x_k}}$, $v = \overline{1, n_{y_{k,h}}}$:
 $B_{l,v}^{k,h} = \{x_k \in [x_{k,l}^*; x_{k,l+1}^*], y_{k,h} \in [y_{k,h,v}^*; x_{k,h,v+1}^*]\}$,
 де $x_{k,1}^* < x_{k,2}^* < \dots < x_{k, n_{x_k}+1}^*$,
 $y_{k,h,1}^* < y_{k,h,2}^* < \dots < y_{k,h, n_{y_{k,h}}+1}^*$ - границі зон контролю.

Відповідно до норм, визначених для САТ та психологічних показників, задамо наступні значення меж зон контролю:

$$n_{x_k} = 6, n_{y_{k,h}} = 7,$$

$$x_{k,1}^* = 0, x_{k,2}^* = 120, x_{k,3}^* = 130, x_{k,4}^* = 140, x_{k,5}^* = 160, x_{k,6}^* = 180, x_{k,7}^* = 300,$$

$$y_{k,h,1}^* = 0, y_{k,h,2}^* = 40, y_{k,h,3}^* = 50, y_{k,h,4}^* = 60, y_{k,h,5}^* = 70, y_{k,h,6}^* = 80,$$

$$y_{k,h,7}^* = 90, y_{k,h,8}^* = 120, h=1,2,3, k=1,2.$$

Нехай $p_{l,v}^{k,h}$, $h=1,2,3$, $k=1,2$, $l = \overline{1, n_{x_k}}$, $v = \overline{1, n_{y_{k,h}}}$, - імовірність реалізації випадкової величини $\xi_{k,h}$ в зоні контролю $B_{l,v}^{k,h}$.

Необхідно:

1) знайти оцінки імовірностей в зонах контролю $\hat{p}_{l,v}^{k,h}$, $h=1,2,3$, $k=1,2$, $l = \overline{1, n_{x_k}}$, $v = \overline{1, n_{y_{k,h}}}$ на основі проведення параметричної та непараметричної оцінки функцій розподілу імовірностей $G_{k,h}(x, y)$ (або, що тотожно, функцій щільності розподілу імовірностей $g_{k,h}(x, y) = \frac{G_{k,h}(x, y)}{\partial x \partial y}$) за вибірковими дани-

ми $\Omega_{k,h}$. При цьому параметричну оцінку провести для суміші двовимірних нормальних розподілів;

2) провести для кожної випадкової величини порівняння імовірностей в зонах контролю, знайдених різними способами;

3) провести порівняння в зонах контролю імовірностей реалізації випадкової величини $\xi_{1,h}$ з відповідними імовірностями реалізації випадкової величини $\xi_{2,h}$, $h=1,2,3$.

Для вирішення поставленої задачі пропонується наступна процедура. Першим кроком є знаходження за масивами $\Omega_{k,h}$, $h=1,2,3$, $k=1,2$, гістограмних оцінок імовірностей у зонах контролю згідно з виразом:

$$\hat{p}_{l,v}^{k,h} = \frac{\sum_{i=1}^{N_k} I(x_{k,i}, y_{k,h,i})}{N_k}, \text{ де } I(x_{k,i}, y_{k,h,i}) = \begin{cases} 1, & (x_{k,i}, y_{k,h,i}) \in B_{l,v}^{k,h} \\ 0, & (x_{k,i}, y_{k,h,i}) \notin B_{l,v}^{k,h} \end{cases} \quad (1)$$

Гістограмні оцінки імовірностей потребують уточнення, оскільки підраховуються на основі

вхідних даних, які є неповними. Тому подальший аналіз пов'язаний зі знаходженням оцінок

імовірностей у зонах контролю на основі параметричної та непараметричної оцінки функції щільності $g_{k,h}(x,y)$, $h=1,2,3$, $k=1,2$.

Параметрична оцінка функцій щільності розподілу імовірностей випадкових величин $\xi_{k,h}$, $h=1,2,3$, $k=1,2$ знаходиться у вигляді суміші двовимірних нормальних розподілів за допомогою методу максимальної правдоподібності, обчислювальна схема якого реалізує ітераційну процедуру згідно з літературними даними [9,10].

Непараметричну оцінку функцій щільності $g_{k,h}(x,y)$, $h=1,2,3$, $k=1,2$ проведено шляхом їх наближення двовимірними локальними поліноміальними сплайнами на основі B -сплайнів згідно з [11].

Для перевірки вірогідності відтворення функцій щільності застосовується критерій згоди χ^2 -Пірсона. Тоді найбільш вірогідними будемо вважати оцінки, знайдені на основі відтворення, для якого застосований критерій χ^2 -Пірсона.

Нехай отримані оцінки $\hat{g}_{k,h}(x,y)$, $h=1,2,3$, $k=1,2$, на основі яких знайдемо оцінку імовірності реалізації випадкової величини $\xi_{k,h}$ в межах ділянки $B_{l,v}^{k,h}$, $l=1, n_x$, $v=1, n_{y_{k,h}}$, на підставі виразу

$$\hat{p}_{l,v}^{k,h} = \iint_{B_{l,v}^{k,h}} \hat{g}(\phi, \rho) d\phi d\rho, \quad (2)$$

визначення значення якого здійснюється методом чисельного обчислення інтеграла.

Знайдені таким чином оцінки імовірностей у зонах контролю підлягають перевірці на значущість: $H_0 : \hat{p}_{l,v}^{k,h} = 0$, для чого реалізується статистична характеристика

$$u = \frac{\hat{p}_{l,v}^{k,h}}{\sqrt{\frac{\hat{p}_{l,v}^{k,h} (1 - \hat{p}_{l,v}^{k,h})}{N_k}}}, \quad (3)$$

на основі якої, задавшись критичним рівнем значущості α , перевіряють умову $|u| \leq u_{\alpha/2}$, де $u_{\alpha/2}$ – квантиль стандартного нормального розподілу. Якщо дана умова виконується, то знайдена оцінка імовірності в зоні контролю є незначущою.

Таким чином, процедура знаходження оцінок імовірностей в зонах контролю виконується на основі: а) гістограмної оцінки, б) параметричної та в) непараметричної оцінки функцій щільності. Подальший аналіз пов'язаний з перевіркою

гіпотези $H_0 : \hat{p}_{l,v}^{k,h(q_1)} = \hat{p}_{l,v}^{k,h(q_2)}$, $q_1, q_2 = a, b, v$,

$q_1 \neq q_2$, де $\hat{p}_{l,v}^{k,h(q_1)}$, $\hat{p}_{l,v}^{k,h(q_2)}$ – оцінки імовірностей в зоні контролю $B_{l,v}^{k,h}$, знайдені способом q_1 та q_2 відповідно. Для перевірки гіпотези реалізують статистичну характеристику

$$u = \frac{\hat{p}_{l,v}^{k,h(q_1)} - \hat{p}_{l,v}^{k,h(q_2)}}{\sqrt{\frac{\hat{p}_{l,v}^{k,h(q_1)} (1 - \hat{p}_{l,v}^{k,h(q_1)})}{N_k} + \frac{\hat{p}_{l,v}^{k,h(q_2)} (1 - \hat{p}_{l,v}^{k,h(q_2)})}{N_k}}}, \quad (4)$$

Задавшись критичним рівнем значущості α , перевіряють умову $|u| \leq u_{\alpha/2}$. Якщо умова виконується, оцінки імовірностей, знайдені різними способами, вважають рівними між собою.

Слід зауважити, якщо в деякій зоні контролю оцінки імовірностей, отримані різними спосо-

бами, не співпадають, то ця зона потребує додаткових досліджень із можливим залученням лікаря-кардіолога чи медичного психолога.

Подальший аналіз пов'язаний з порівнянням оцінок імовірностей для пацієнтів із МАГ та

ПАГ, тобто з перевіркою гіпотези $H_0 : \hat{p}_{l,v}^{1,h} = \hat{p}_{l,v}^{2,h}$,

для чого реалізується аналог статистичної характеристики (4). Отже, подано процедуру для підрахунку та порівняння оцінок імовірностей у зонах контролю.

При реалізації даної процедури для даних медичного обстеження (вимірювання САТ та показника I) у хворих на АГ було знайдено оцінки імовірностей у зонах контролю для хворих МАГ

і ПАГ та проведено їх порівняння. При порівнянні оцінок ймовірностей у зонах контролю було обрано критичний рівень значущості.

За даними пацієнтів з МАГ, тобто за масивом $\Omega_{1,3}$, було знайдено гістограмні оцінки імовірностей у зонах контролю (табл. 1).

Таблиця 1

Гістограмні оцінки імовірностей у зонах контролю для пацієнтів з МАГ

САТ I	<40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	>=90
>120	0	0	0	0	0	0	0
120-130	0	0.0299*	0.0373*	0.0299*	0.0224	0.0075	0
130-140	0	0.0522*	0.0672*	0.0299*	0.0075	0	0
140-160	0.0299*	0.1119*	0.2537*	0.0970*	0.0672*	0.0373*	0.0075
160-180	0	0	0.0448*	0.0224	0.0149	0.0075	0
>=180	0.0075	0	0.0149	0	0	0	0

Примітка: * – значущі оцінки імовірностей

З метою уточнення гістограмних оцінок імовірностей було проведено параметричну оцінку функції щільності $g_{1,3}(x, y)$. При цьому проводилось відтворення суміші трьох двовимірних нормальних розподілів (відтворення проведено вірогідно з імовірністю 0,8861). Графік функції щільності суміші трьох двовимірних нормальних

розподілів наведено на рис.1. При порівнянні з гістограмними оцінками імовірностей було виявлено, що знайдені на основі відтворення суміші трьох нормальних розподілів оцінки імовірностей (табл. 2) різняться з гістограмними в зоні, де I змінюється від 60 до 70, а САТ від 130 до 140 мм рт.ст.

Таблиця 2

Оцінки імовірностей у зонах контролю, знайдені на основі відтворення суміші нормальних розподілів, для пацієнтів із МАГ

САТ I	<40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	>=90
<120	0	0	0	0	0	0	0
120-130	0.005	0.0331*	0.0467*	0.0381*	0.019	0.0054	0.0002
130-140	0.0098	0.0681*	0.1229*	0.0883*	0.0413*	0.0117	0.0004
140-160	0.0078	0.0666*	0.1898*	0.0895*	0.0376*	0.0107	0.0004
160-180	0.0013	0.0058	0.0142	0.0177	0.0075	0.0032	0.0002
>=180	0.0015	0.0049	0.0079	0.0022	0	0	0.0001

Примітка: * – значущі оцінки ймовірностей

Поряд із параметричною було проведено і непараметричну оцінку функції щільності $g_{1,3}(x, y)$ з використанням локальних поліно-

міальних сплайнів від двох змінних на основі B-сплайнів (з вірогідністю за критерієм χ^2 -Пірсона 0,9982). Отже, результати, отримані на основі

непараметричної оцінки, в даному випадку також є більш вірогідними. Графік функції щільності розподілу показників САТ та І для па-

цієнтів з МАГ у вигляді локального поліноміального сплайну наведено на рис. 2.

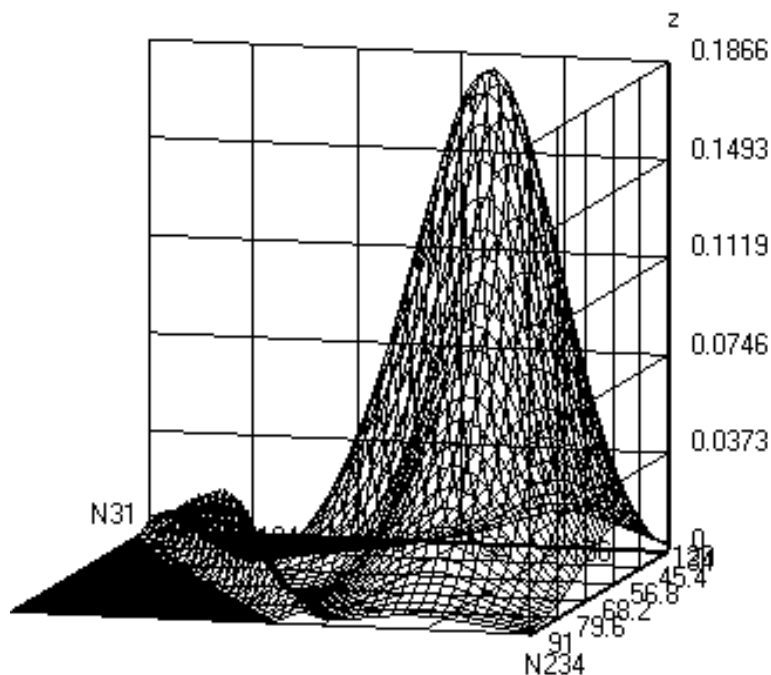


Рис. 1. Функція щільності розподілу показників САТ та І у вигляді суміші трьох нормальних розподілів для пацієнтів із МАГ

При цьому оцінки ймовірностей, знайдені на основі непараметричного відтворення функції щільності за допомогою локальних поліноміальних сплайнів на основі В-сплайнів (табл. 3), не відрізняються від оцінок, знайдених на основі

відтворення суміші двох нормальних розподілів, у жодній зоні контролю, але відрізняються від гістограмних у зоні, де І змінюється від 50 до 60, а САТ – від 140 до 160 мм рт.ст.

Таблиця 3

Оцінки ймовірностей у зонах контролю, знайдені на основі непараметричного відтворення функції щільності, для пацієнтів із МАГ

САТ\І	<40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	>=90
<120	0	0	0	0	0	0	0
120-130	0.01	0.0329*	0.0528*	0.0458*	0.0194	0.0068	0.0003
130-140	0.0173	0.0535*	0.0917*	0.0712*	0.0328*	0.0163	0.0009
140-160	0.0168	0.0739*	0.1449*	0.1021*	0.0439*	0.02	0.0009
160-180	0.0004	0.0068	0.0227	0.0209	0.0073	0.0047	0.0004
>=180	0.0026	0.0028	0.0048	0.0027	0.0001	0.0001	0

Примітка: * – значущі оцінки ймовірностей

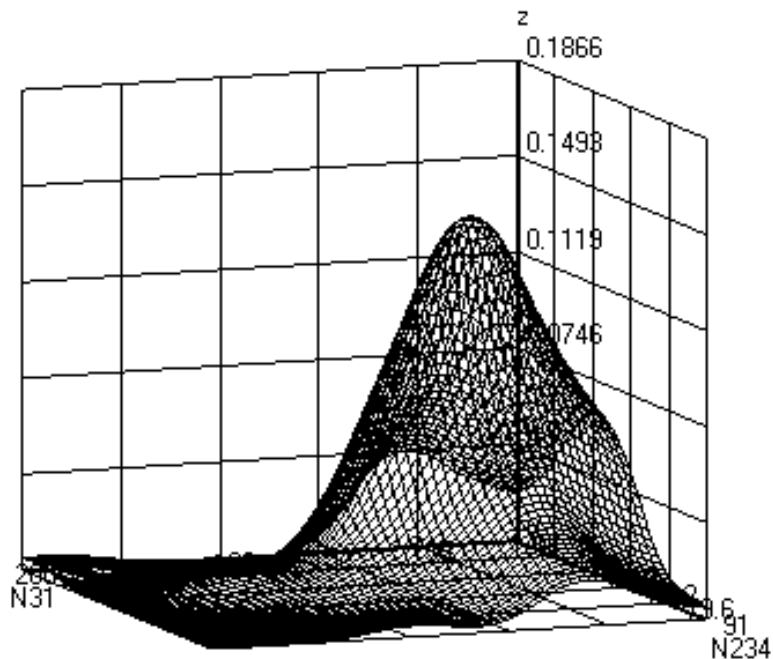


Рис. 2. Функція щільності розподілу показників САТ та І у вигляді локального поліноміального сплайну для пацієнтів із МАГ

Аналізуючи оцінки імовірностей (табл. 1–3), робимо висновок, що для пацієнтів із МАГ найбільш характерними є значення показника І 40–80 при САТ від 120 до 160 мм рт. ст.

Також були знайдені оцінки імовірності за

масивом $\Omega_{2,3}$, тобто за даними САТ та І пацієнтів із ПАГ. Гістограмні оцінки імовірностей у зонах контролю наведені (табл. 4).

Таблиця 4

Гістограмні оцінки імовірностей у зонах контролю для пацієнтів з ПАГ

САТ\І	<40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	>=90
<120	0	0	0	0	0	0.0067	0
120-130	0.0067	0.0133	0.0200	0.0133	0.0133	0	0
130-140	0	0.0067	0.0200	0.0067	0.0133	0.0133	0
140-160	0	0.0467*	0.0733*	0.0867*	0.0400*	0.0267*	0
160-180	0.0133	0.0467*	0.0867*	0.0933*	0.0600*	0.0133	0
>=180	0.0133	0.0733*	0.100*	0.0600*	0.0333*	0	0

Примітка: * – значущі оцінки імовірностей

Проведене відтворення суміші трьох двовимірних нормальних розподілів (за критерієм χ^2 -Пірсона розподіл відтворено вірогідно з імовірністю 0,8985) дозволило провести уточнення гістограмних оцінок. Графік функції щільності

даного розподілу наведено на рис. 3. При цьому при статистичному порівнянні оцінки імовірностей, знайдені на основі відтворення суміші нормальних розподілів (табл. 5), не відрізняються від гістограмних.

**Оцінки імовірностей у зонах контролю, знайдені на основі відтворення суміші
нормальних розподілів, для пацієнтів із ПАГ**

CAT\I	<40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	>=90
<120		0.0055	0.008	0.0058	0.0023	0.0005	0
120-130		0.0156	0.0249	0.0184	0.0073	0.0016	0
130-140	0.0082	0.0056	0.0420*	0.0350*	0.0156	0.0038	0
140-160	0.0176	0.0503*	0.0532*	0.1133*	0.0591*	0.0151	0
160-180	0.0152	0.0538*	0.1104*	0.0507*	0.0407*	0.0147	0
>=180	0.0054	0.0244	0.0616*	0.0779*	0.0220		0

Примітка: *- значущі оцінки ймовірностей

Непараметричну оцінку функції щільності $g_{2,3}(x,y)$ було проведено вірогідно з імовірністю 0,9998. На рис. 4 наведено графік функції щільності у вигляді локального поліноміального сплайну. Оцінки імовірностей, знайдені на основі непараметричного відтворення функції щільності за допомогою локальних поліно-

міальних сплайнів на основі В-сплайнів (табл. 6), відрізняються і від гістограмних, і від оцінок, знайдених на основі відтворення суміші розподілів, у зоні контролю, де I більше 90, а САТ менше 120 мм рт.ст., що свідчить про те, що дана зона контролю потребує додаткового дослідження.

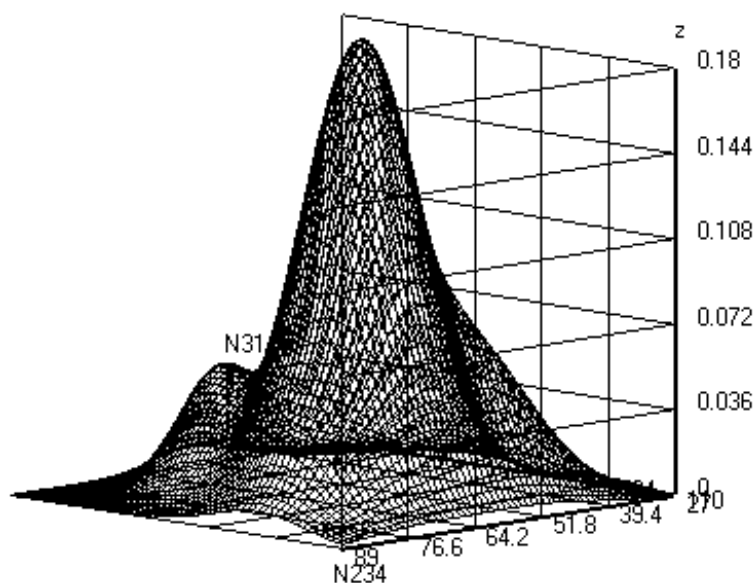


Рис. 3 Функція щільності розподілу показників САТ та I у вигляді суміші трьох нормальних розподілів для пацієнтів із ПАГ

З аналізу оцінок імовірностей (табл. 4–6) випливає, що для пацієнтів із ПАГ найбільш характерними є значення показника I 40–80, а САТ – вищі за 140 мм рт.ст.

Якщо проаналізувати результати порівняння імовірностей в однакових зонах контролю для

пацієнтів із МАГ та ПАГ, то при цьому оцінки імовірностей для пацієнтів із МАГ, знайдені різними способами, порівнювались із відповідними оцінками імовірностей пацієнтів із ПАГ. Результати порівнянь наведено (табл. 7-9).

Оцінки ймовірностей у зонах контролю, знайдені на основі непараметричного відтворення функції щільності, для пацієнтів із ПАГ

SAT/I	<40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	>=90
<120	0.0028	0.0062	0.0097	0.0093	0.0067	0.0035	0
120-130	0.0039	0.0101	0.0166	0.0154	0.0102	0.0051	0
130-140	0.0045	0.0145	0.0248	0.0221	0.0132	0.0061	0
140-160	0.0152	0.0445*	0.0740*	0.0666*	0.0373*	0.0134	0
160-180	0.0245	0.0556*	0.0853*	0.0808*	0.0460*	0.0114	0
>=180	0.0127	0.0363*	0.0628*	0.0603*	0.0334*	0.0082	0

Примітка: * – значущі оцінки ймовірностей

У таблицях 7-9 для кожної зони контролю, окрім зон із нульовими ймовірностями для пацієнтів як із МАГ, так і з ПАГ, наведені значення статистики u , на основі якої перевіряється гіпотеза про рівність оцінок ймовірностей в зонах контролю для пацієнтів із МАГ та ПАГ. У зонах, ризик перебування в яких вищий для пацієнтів із МАГ ($u > u_{\alpha/2}$), поряд зі значенням статистики в

круглих дужках стоїть позначка “(+)”. У зонах, де поряд зі значенням статистики в круглих дужках стоїть позначка “(-)”, вищий ризик перебування для пацієнтів із ПАГ ($u < u_{\alpha/2}$). У зонах контролю, де немає жодної позначки, ризик перебування для пацієнтів із МАГ та ПАГ рівний ($|u| \leq u_{\alpha/2}$).

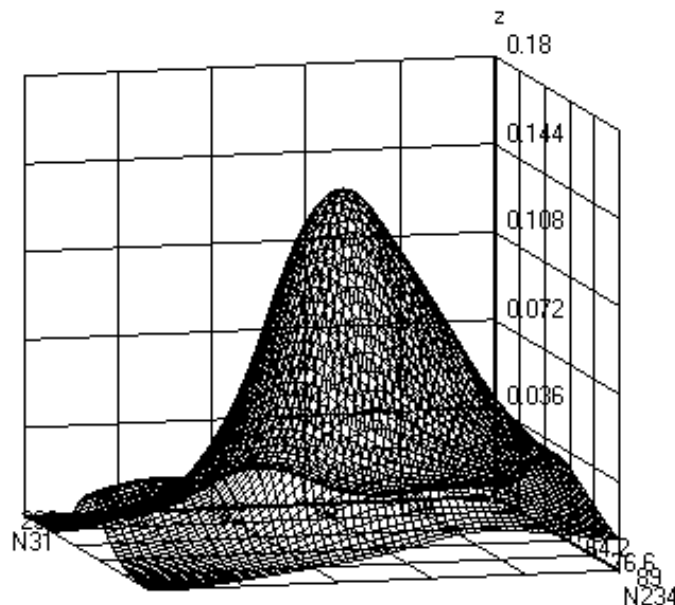


Рис. 4. Функція щільності розподілу показників SAT та I у вигляді локального поліноміального сплайну для пацієнтів із ПАГ

З аналізу даних таблиці 7 випливає, що при значеннях показника I, менших 60, для пацієнтів із МАГ найбільш ймовірними є значення SAT 130–160 мм рт.ст., а для пацієнтів із ПАГ – 160 мм рт.ст. і вище. При значеннях показника I 60–80, SAT 130–140 мм рт.ст. з однаковою ймовірністю буде спостерігатися у пацієнтів з МАГ та

ПАГ, а SAT, більший за 160 мм рт.ст., – з більшою ймовірністю у пацієнтів із ПАГ. Це підтверджує думку про те, що на ранніх стадіях АГ I, так само як іпохондрія та депресія, відіграють більш значну роль, ніж на пізніх стадіях захворювання.

Аналізуючи результати, наведені в таблиці 8, приходимо до висновку, що при збільшенні значення показника І імовірність одних і тих самих значень САТ для пацієнтів з МАГ та ПАГ стає

однаковою. Це підтверджує думку про те, що при АГ І відіграє більшу роль на початкових стадіях захворювання.

Таблиця 7

Результати порівняння гістограмних оцінок імовірностей у зонах контролю для пацієнтів із МАГ та ПАГ

САТ\І	<40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	>=90
<120						-1.0059	
120-130	-1.0059	0.9522	0.8665	0.9522	0.5745	1.0063	
130-140		2.2373(+)	1.9294	1.4365	-0.4850	-1.4219	
140-160	2.0323(+)	2.0233(+)	4.1764(+)	0.2996	1.0110	0.5046	1.0063
160-180	-1.4219	-2.7107(-)	-1.4395	-2.6288(-)	-2.0468(-)	-0.4850	
>=180	-0.4850	-3.4445(-)	-3.1948(-)	-3.0943(-)	-2.2731(-)		

Примітки: (+) – імовірність більша для пацієнтів із МАГ, (-) – для пацієнтів із ПАГ

Аналіз результатів порівняння оцінок імовірностей, знайдених на основі непараметричного відтворення функції щільності розподілу з використанням локальних поліноміальних сплайнів, свідчить про те, що майже при всіх значеннях показника І імовірність САТ, меншого за 160 мм рт.ст., однакова для пацієнтів з МАГ та , за єдиним винятком: при значеннях І 50–60 для значення САТ 130–140 мм рт.ст. більш імовірні для пацієнтів з МАГ. Імовірність же САТ, більшого за 160 мм рт.ст., при всіх значущих значеннях І (40–80) більша для пацієнтів із ПАГ. Тобто, в даному випадку не можна говорити про

вплив І на рівень САТ для пацієнтів із АГ.

При І значно більшою мірою звертають на себе увагу особистісні особливості хворих, що значною мірою визначають психопатологічну характеристику симптомів, яка досить замаскована у порівнянні з незначними проявами істеричного характеру у минулому. Хворі І відзначаються підвищеною чутливістю та вразливістю, навіюванням та самонавіюванням, нестійкістю настрою. Вони егоїстичні, схильні привертати до себе увагу оточуючих, що є однією із провідних тенденцій істеричної особистості – потребою визнання [6,7,13,14].

Таблиця 8

Результати порівняння оцінок імовірностей у зонах контролю, знайдених на основі відтворення сумішей нормальних розподілів, для пацієнтів із МАГ та ПАГ

САТ\І	<40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	>=90
<120		-0.9108	-1.0999	-0.9355	-0.5880	-0.2739	
120-130	0.8206	0.9474	0.9807	0.9926	0.8547	0.5335	0.1637
130-140	0.1422	2.7656(+)	2.4701(+)	1.8546	1.2885	0.7481	0.2316
140-160	-0.7450	0.5827	3.5467(+)	-0.6658	-0.8494	-0.3297	0.2316
160-180	-1.3284	-2.4546(-)	-3.4914(-)	-1.5546	-1.8681	-1.0482	0.1637
>=180	-0.5690	-1.3961	-2.5489(-)	-3.4016(-)	-1.8369		0.1158

Примітки: (+) – імовірність більша для пацієнтів з МАГ, (-) – для пацієнтів з ПАГ

Наявність характерних особливостей особистості хворих І здавна була основою для супе-

речностей щодо І, як до неврозів чи психогенній [5]. На відміну від істероїдної психопатії, осо-

бистісні особливості хворих I характеризуються меншою виразністю, не призводять до значного зниження соціального рівня хворих та завжди є наслідком впливу життєвих факторів, які виступають у ролі певних варіантів неправильного виховання [3,5,6,7,13]. З одного боку, це оточення розбещеного виховання, безпринципної поблажливості у дитинстві, коли “дитині все дозволено”, невиправдане підкреслювання існуючих та неіснуючих позитивних якостей, що у

подальшому призводить до неадекватного підвищення рівня домагань [3,6,7,8,13], такі особи позбавляються можливості боротися зі своїми бажаннями, які протирічать суспільним бажанням та нормам. З другого боку, особливості характеру, притаманні I, можуть формуватися й в умовах жорсткого, гнітючого виховання, при якому починають формуватися недовірливість, ворожість, тенденція до протистояння оточуючим [3,5,6,7,8].

Таблиця 9

Результати порівняння оцінок імовірностей в зонах контролю, знайдених на основі непараметричного відтворення функцій щільності, для пацієнтів з МАГ та ПАГ

САТ/І	<40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	>=90
<120	-0.6490	-0.9674	-1.2121	-1.1866	-1.0059	-0.7258	
120-130	0.6107	1.3075	1.6488	1.4708	0.6360	0.1852	0.2005
130-140	1.0224	1.7929	2.3911(+)	1.9445	1.0896	0.8062	0.3474
140-160	0.1071	1.0432	1.9075	1.0711	0.2808	0.4311	0.3474
160-180	-1.8916	-2.4386(-)	-2.3906(-)	-2.3534(-)	-2.0786(-)	-0.6387	0.2316
>=180	-0.9955	-2.1018(-)	-2.8035(-)	-2.8878(-)	-2.2659(-)	-1.0926	

Примітки: (+) – імовірність більша для пацієнтів із МАГ, (-) – для пацієнтів із ПАГ

Таким чином, отримані нами результати підтверджують думку багатьох вчених щодо зв'язку I у хворих на АГ не з рівнем АТ, а з певними характерологічними особливостями цих хворих, які сформувалися ще у дитинстві чи юнацтві. Це свідчить про необхідність виявлення зв'язків між I та акцентуаціями характеру хворих на АГ.

ВИСНОВКИ

1. Запропоновано процедуру обробки даних медичного обстеження пацієнтів стосовно зна-

ходження імовірностей у зонах контролю, яку реалізовано у створеній автоматизованій системі VerMed обробки медичних даних.

2. Реалізація процедури дозволила для хворих з артеріальною гіпертензією дослідити вплив психологічних особливостей хворих на рівень систолічного артеріального тиску. Отримані результати свідчать, що істерія, на відміну від іпохондрії та депресії, не відіграє значущої ролі на початкових стадіях артеріальної гіпертензії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айвазян С.А., Бежаєва З.И., Староверов О.В. Классификация многомерных наблюдений. – М.: Статистика, 1974. – 240 с.
2. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Р.В. Методика многостороннего исследования личности (в клинической медицине и психогигиене). - М.: Медицина, 1976. -176 с.
3. Вульферт Г.Г. О динамике истерического невроза // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1969. - №9.- С.1377-1382.
4. Иовлев Б.В. Сравнительная эффективность диагностики с помощью некоторых вариантов последовательного статистического анализа // Психологические методы исследования в клинике. – Л., 1967. – С.15-18.
5. Карвасарский Б.Д. Неврозы: (Руководство для врачей). – М.: Медицина, 1980. – 480с.
6. Коростий В.И. Психосоматические, психосоциальные и биоритмологические корреляты психических нарушений при гипертонической болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харьков, 1997. – 22с.
7. Личко А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков.- М.:Медицина,1977. - 208 с.
8. Люменау Л.В. Истерия и ее патогенез. – Л.: 1926. – 77с.
9. Миленький А.В. Классификация сигналов в условиях неопределенности. – М.: Сов. радио, 1975. – 328 с.
10. Приставка А.Ф., Мацуга О.М. Информационная технология восстановления неоднородных дву-

мерных нормальных распределений // Актуальные проблемы автоматизации та інформаційних технологій. – Д.: Вид-во Дніпропетр. ун-ту, 2004. – Т 8. – С. 20-31.

11. Приставка П.О. Поліноміальні сплайни при обробці даних: Монографія. – Д.: Вид-во Дніпропетр. ун-ту, 2004. – 236 с.

12. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії:

Посібник до Національної Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – К., 2004. – 83 с.

13. Семке Б.Я. К Типологии личности, страдающей истерическим неврозом и истерической психопатией // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1975. - №12. - С.1838-1842.

14. Ушаков Г.К. Пограничные нервно-психические расстройства. - М.: Медицина, 1978.- 400с.



УДК 616.37-002.1:613.2.03-08

М.О. Кутовий

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РАНЬОГО ЗОНДОВОГО ХАРЧУВАННЯ В ЛІКУВАННІ ТЯЖКИХ ФОРМ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра факультетської хірургії та хірургії інтернів
(зав. – д. мед. н., проф. Я.С. Березницький)*

Ключові слова: гострий панкреатит, тяжка форма, раннє ентеральне харчування, шкала АРАСНЕ II, всмоктувальна здатність кишечника

Key words: acute pancreatitis, severe form, early enteral nutrition, APACHE II scale, intestinal absorption ability

Резюме. Проведено наблюдение и специальное обследование 52 больных тяжелой формой острого панкреатита в возрасте от 22 до 79 лет. 32 из них в комплексном лечении применялось раннее энтеральное питание смесью «Пептамен» фирмы Нестле. Течение заболевания оценивали при помощи шкалы АРАСНЕ II. При обследовании больных использовали: лейкоцитарный индекс интоксикации, уровень общего белка, альбумина и трансферрина в плазме крови, вычисляли суточную экскрецию азота с мочой и катаболический индекс, оценивали всасывательную способность кишечника. Оценивались число гнойно-септических осложнений и летальность, продолжительность лечения. Было установлено, что использование раннего энтерального питания у больных тяжелой формой острого панкреатита приводит к уменьшению эндогенной интоксикации и продолжительности лечения, более быстрой нормализации белкового состава плазмы крови, уменьшению катаболического индекса и повышению всасывательной активности кишечника, к снижению частоты гнойно-септических осложнений с 45% до 21,9%, а летальности – с 20% до 12,5%.

Summary. 52 patients with severe acute pancreatitis aged from 22 to 79 years were observed. 32 of them in the course of a complex treatment underwent early enteral nutrition with Peptamen (Nestle). The disease course was estimated by means of APACHE II scale. Investigation of patients included: leukocytic index of intoxication, level of total protein, albumin and transferrin in blood plasma, daily excretion of nitrogen with urine and catabolic index were calculated, intestine ability was estimated. The number of septic complications and lethality, duration of the treatment were estimated. It was established, that early enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis results in decrease of an endogenous intoxication and duration of treatment, faster normalization of protein level in blood plasma, decrease of catabolic index and rising of intestinal absorption, decrease of frequency of purulent-septic complications from 45 % to 21,9 %, and lethality – from 20 % to 12,5%.

Гострий панкреатит (ГП) залишається актуальною проблемою сучасної абдомінальної хі-

рургії. В останні роки спостерігається зростання захворюваності на ГП і питомого числа дес-

труктивних форм як в Україні [1], так і за кордоном [3,10]. У той самий час відсутнє істотне поліпшення результатів при тяжких формах гострого панкреатиту (ТФГП), незважаючи на застосування найсучасніших методів діагностики і лікування.

ТФГП, відповідно до класифікації, прийнятої в Атланті в 1992 році, характеризується наявністю 3 і більше критеріїв шкали Ranson або 8 і більше балів за шкалою APACHE II і клінічно проявляється розвитком функціональної недостатності двох і більше життєво важливих систем або органів [7].

Згідно з сучасними даними про патогенез ТФГП, на ранніх етапах захворювання спостерігається розвиток синдрому гіперметаболізму (гіперкатаболізму, аутоканібалізму) внаслідок сумарної метаболічної відповіді організму на генералізовану запальну реакцію [2]. Це є однією з провідних патогенетичних ланок при формуванні синдрому поліорганної недостатності (СПОН). Виникають умови, за яких порушуються адекватна перфузія та оксигенація шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що веде до ушкодження клітин кишкового епітелію з порушенням бар'єрної функції [8]. Крім того, ці порушення збільшуються при тривалій відсутності нутрієнтів у просвіті ШКТ, тому що клітини слизової оболонки кишок одержують поживні речовини в основному безпосередньо з хімусу [5]. Порушення бар'єрної функції кишок супроводжується транслокацією ентеральних бактерій і токсинів у лімфо- та кровообіг, що приводить до інфікування вогнищ панкреонекрозу та погіршує прогноз перебігу захворювання. Проведені дослідження доводять, що порушення бар'єрної функції кишкової стінки розвиваються досить рано й проявляються вже на 4 добу від початку ТФГП [8]. Все це стало передумовою для використання раннього ентерального харчування (РЕХ) у лікуванні хворих на ГП.

Отримавши теоретичне обґрунтування, РЕХ в останні роки все частіше знаходить місце в комплексному лікуванні ТФГП. При цьому залишаються невирішеними питання строків, обсягу й режиму проведення РЕХ, крім того, не визначені достовірні критерії лабораторного контролю його ефективності.

Метою дослідження є аналіз результатів використання РЕХ у комплексному лікуванні хворих на ТФГП, вивчення вмісту загального білка й окремих білків гострої фази (альбуміну й трансферину), азотистого балансу, а також всмоктувальної активності тонкої кишки при проведенні РЕХ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У клініці факультетської хірургії на базі 6 міської лікарні РЕХ було проведено 32 хворим на ТФГП у віці від 22 до 79 років (I група хворих) згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з питань ентерального та парентерального харчування [9]. Як нутрієнт використовували поживну суміш «Пептамен» виробництва Нестле. Для введення суміші використовували назоеюнальний зонд, який проводили в початковий відділ порожньої кишки через канал фіброгастроуденоскопу. При цьому проведення зонда із низхідного відділу дванадцятипалої кишки (ДПК) у нижній горизонтальний виконувалось під контролем зору. З метою своєчасного виявлення утворення петель дистальними відділами зонда, перед тим як витягти фіброгастроуденоскоп, у зонд вводили 20 мл 0,9% розчину NaCl. Якщо в ділянці зв'язки Трейца зонд згортався у петлю, розчин надходив у ДПК. Перед початком ентерального харчування проводився рентгенологічний контроль розташування дистального відділу зонда. Введенню «Пептамену» передувала підготовка ШКТ до ентерального харчування, яку починали з першої доби перебування хворих у клініці. Вона включала заходи, спрямовані на поліпшення перистальтики кишок (проведення тривалої епідуральної анестезії, призначення прозерину, метоклопраміду або церукалу), введення в зонд глюкозо-електролітних розчинів (400 мл 0,9% NaCl, 400 мл 5% розчину глюкози) зі швидкістю 30-120 мл/год. Застосування «Пептамену» починали при аускультативній реєстрації кишкових шумів і зниженні внутрішньокишкового тиску до 10 см і нижче водяного стовпа. Частіше це відповідало 2-3 добі перебування пацієнтів у клініці. Введення поживної суміші починали з 800 мл 5% розчину, поступово збільшуючи дозу на 4-5 добу до відповідної енергетичним витратам організму (2-2,5 л 10% суміші «Пептамен»). Через кожні 6 годин контролювався залишковий об'єм поживної суміші в кишках та вимірювався внутрішньокишковий тиск. При рівні залишкового об'єму «Пептамену» в тонкій кишці понад 100 мл або перевищенні внутрішньокишкового тиску 10 см водяного стовпа швидкість введення суміші знижували, додатково призначали прокінетики.

Крім оцінки клінічного перебігу ТФГП в умовах застосування РЕХ при госпіталізації та на 5 й 10 добу вимірювали рівень загального білку, альбуміну, трансферину в сироватці крові, обчислювали добову екскрецію азоту із сечею (N) та катаболічний індекс (KI) за формулами:

$N = \text{сечовина сечі (ммоль/л)} \cdot \text{діурез (л)} \cdot 0,035$
 $KI = N - (EA+3)$, де EA - екзогенний азот дієти в грамах.

Оцінка всмоктувальної функції тонкої кишки проводилася за допомогою проб із навантаженням D-ксилозою [6]. З метою контролю динаміки ендогенної інтоксикації обчислювали лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за Каль-Каліфом. Контрольну групу склали 20 хворих на ТФГП, що отримували часткове парентеральне харчування (II група хворих). Статистична обробка отриманих даних виконана за стандартною методикою [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні РЕХ з використанням «Пептамену» на етапі відпрацювання режиму його використання ми спостерігали наступні несприятливі симптоми: здуття живота у 3 (9,38%) хворих, диспептичні розлади - у 6 (18,75%), нудота

- у 4 (12,5%). Крім того, у 2 (6,25%) хворих мала місце міграція дистального кінця зонду до шлунку.

У хворих першої групи відмічено зниження загального числа гнійно-септичних ускладнень (ГСУ) до 7 (21,9%) у порівнянні з 9 (45%) у хворих II групи. Так, ТФГП у хворих I групи ускладнився розвитком розлитого гнійного перитоніту у 4 (12,5%) хворих, у другій - в 5 (25%); формуванням абсцесів підшлункової залози та піддіафрагмального простору у 2 (6,25%) проти 1 (5%); флегмоною заочеревинного простору у 1(3,13%) проти 2 (10%) відповідно. Крім того, в 1(5%) хворого контрольної групи мало місце нагноєння псевдокісти підшлункової залози. При дослідженні рівня лейкоцитів у сироватці крові та розрахунку ЛІІ була виявлена скоріша нормалізація цих показників у хворих першої групи (табл.1)

Таблиця 1

Середні значення лейкоцитозу та ЛІІ у хворих із ТФГП (M±m)

Показники	Групи хворих	Етапи дослідження		
		1 доба	5 доба	10 доба
Кількість лейкоцитів (*10 ⁹ /л)	I	12,7±2,3	9,6±1,5	7,9±1,2*
	II	12,5±2,8	11,3±1,7	10,7±2,3*
ЛІІ	I	7,1±1,9	5,4±2,3	1,4±0,8*
	II	6,8±1,6	7,6±2,6	2,9±1,2*

Примітка: * - статистично достовірна відмінність результатів у хворих I та II груп (p<0,05)

Бальна оцінка за шкалою APACHE II продемонструвала статистично достовірні відмінності (p<0,05) у хворих різних груп на 10 добу лікування в клініці. Так, у хворих I групи середнє значення складало 2,3±0,7 проти 4,6±1,9 у II. У хворих першої групи з приводу ГСУ виконано 10 (31,25%) операцій, у хворих другої групи - 11 (55%). Середня тривалість перебування хворих першої та другої груп у стаціонарі відповідно складала 19,7 та 26,5 доби. У кожній групі померло по 4 хворих, таким чином, летальність складала 12,5% у першій групі та 20% – у другій.

Дослідження рівня загального білку сироватки крові у хворих першої та другої груп не виявило статистично достовірних розбіжностей, хоча відмічена тенденція до його скорішого зростання у хворих, що отримували РЕХ (табл.

2). Середні значення кількості альбуміну сягнули статистично достовірної різниці у хворих першої (31,4±1,2) г/л та другої (25,2±1,9) г/л груп на 10 добу досліджень (p<0,05). Рівень трансферину протягом лікування достовірно швидше зростав у хворих першої групи й складав (2,84±0,33) г/л на 5 добу та (3,42±0,24) г/л на 10 добу проти відповідних показників – (2,27±0,37) г/л й (2,58±0,31) г/л – у хворих другої групи. При обчисленні добової екскреції азоту із сечею у хворих першої та другої груп суттєвих відмінностей не виявлено. Але катаболічний індекс у хворих першої групи на 5 та 10 добу складав 6,2±1,2 та 3,9±1,4, що було значно менше відповідних показників у хворих другої групи - 29,6±3,4 та 15,8±5,2 (p<0,05).

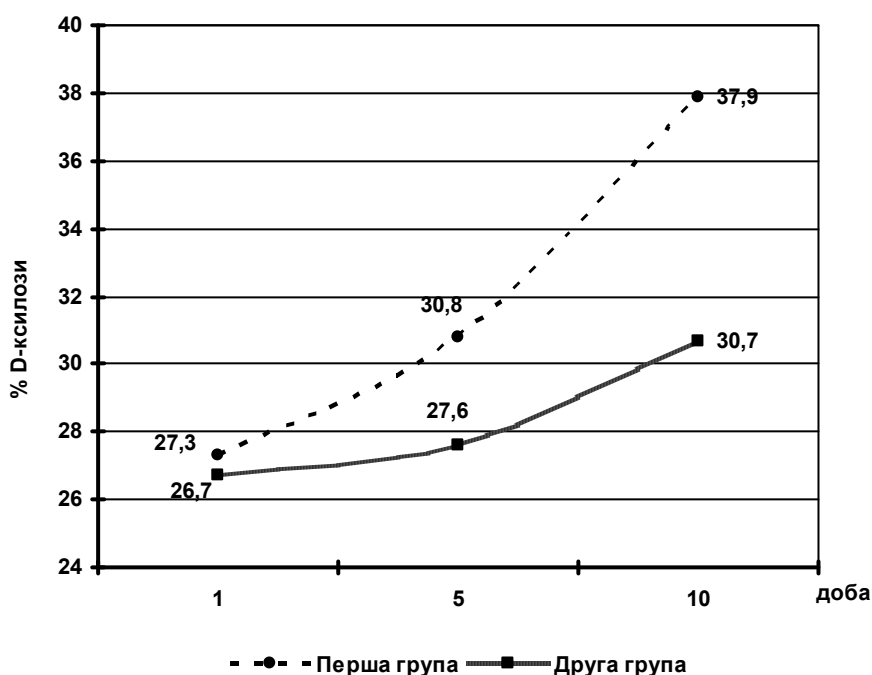
Середні значення показників трофічного статусу у хворих із ТФГП (M±m)

Показники	Групи хворих	Доба дослідження		
		1 доба	5 доба	10 доба
Загальний білок, г/л	I	61,9±4,8	59,5±3,2	60,2±2,6
	II	63,3±5,3	56,2±3,7	56,1±3,4
Альбумін, г/л	I	30,7±1,9	26,5±2,4	31,4±1,2*
	II	31,4±2,3	26,3±3,1	25,2±1,9*
Трансферин, г/л	I	1,97±0,36	2,84±0,33*	3,42±0,24*
	II	2,05±0,43	2,27±0,37*	2,58±0,31*
Добова екскреція азоту із сечею, г/добу	I	13,9±1,7	13,4±1,4	12,8±0,8
	II	14,3±1,3	13,7±2,1	13,5±1,6
Катаболічний індекс, од.	I	32,4±6,1	6,2±1,2*	3,9±1,4*
	II	31,9±5,7	29,6±3,4*	15,8±5,2*

Примітка: * - статистично достовірна відмінність результатів у хворих I та II груп (p<0,05)

Концентрація D-ксилози в сечі хворих першої групи була достовірно вища на п'яту та десяту добу лікування, ніж у хворих другої групи, та становила 30,8 % і 37,9 % проти 27,6 % і 30,7 %

відповідно (p<0,05) (рис.). Це свідчить про підвищення всмоктувальної активності слизової оболонки тонкої кишки у хворих на ТФГП, що отримували РЕХ.



Зміни рівня D-ксилози сечі у хворих на ТФГП

ВИСНОВКИ

1. Проведення раннього ентерального харчування у хворих на тяжку форму гострого панкреатиту має добрий лікувальний ефект: покращує загальний стан хворих, знижує кількість ускладнень гнійно-септичного характеру, зменшує тривалість лікування та летальність.

2. Раннє ентеральне харчування забезпечує адекватну компенсацію енерговитрат і призводить до нормалізації білкового складу сироватки крові.

3. На фоні проведення раннього ентерального харчування у хворих на тяжку форму гострого панкреатиту покращується всмоктувальна здатність слизової оболонки кишечника.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бобров О.Е., Мендель Н.А., Игнатов И.Н. Мифы панкреатологии (голод или энтеральное чреззондовое питание при лечении больных острым панкреатитом?) // Хирургия Украины. – 2006. – №3. – С.7-12.

2. Гастроинтестинальная недостаточность, пути диагностики и коррекции / Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф., Косульников С.О. и др. – Днепрпетровск: Нова Ідеологія, 2006. – 130с.

3. Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза / Бурневич С.З., Куликов В.М., Сергеева Н.А. и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – №4. – С.10-15

4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе. – К.: МОРИОН, 2002. – 640с.

5. Луфт В.М., Костюченко А.Л., Лейдерман И.Н. Пособие по клиническому питанию в интенсивной медицине. – СПб.; Екатеринбург: Фарм инфо, 2003. – 210с.

6. Рафес Ю.И., Шелекетина И.И., Чебыкина Н.В. Применение Д-ксилозы для оценки всасывательной функции кишечника // Врачеб. дело.-1969.-№6.-С.13-14

7. Bradley E.L. A clinically based classification system for acute pancreatitis //Arch. Surg. – 1993. – Vol.128. – P.586-590

8. Evaluation of intestinal mucosal permeability function in patients with acute pancreatitis / Nagpal K., Minocha V.R., Agrawal V., Kapur S. // Amer. J. Surg. – 2006. – Vol.192. – P.24-28

9. Meier R. ESPEN guidelines on enteral nutrition: Pancreas // Clin. Nutrition. -2006. – Vol. 25, N2. – P.275-84

10. Nathens A.B. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis // Critical Care Med. – 2004. –Vol. 32, N12. – P. 2524-36.



УДК 616.12 – 008.331.1:577.113:612.115

Л.П. Сидорчук

ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ НА ФІБРИНОЛІТИЧНУ СИСТЕМУ У ХВОРИХ ІЗ ЕСЕНЦІЙНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНІВ

*Буковинський державний медичний університет
кафедра сімейної медицини
(зав. – д.мед.н., проф. С.В. Білецький)
м. Чернівці*

Ключові слова: *есенційна гіпертензія, лікування, поліморфізм генів, фібриноліз*

Key words: *essential hypertension, treatment, genes polymorphisms, fibrinolysis*

Резюме. *Исследовано влияние лечения на плазменный фибринолиз у больных с эссенциальной гипертензией (ЭГ) и взаимосвязь с полиморфизмом A1166C в гене ангиотензина II рецептора первого типа, Arg389Gly в гене β_1 -адренорецептора, I/D в гене АПФ, Pro12Ala в гене PPAR- γ 2 рецептора, T894G в гене эндотелиальной NO-синтазы. Наличие I аллеля гена АПФ у больных с ЭГ сопровождалось снижением активности энзиматического лизиса фибрина плазмы крови. Наблюдали повышение неферментативной и снижение общей фибринолитической активности (за счёт суммарного и ферментативного фибринолиза). Назначение гипотиазида/рамиприла и метопролола в течение 6 месяцев содействует незначительному росту суммарного, уменьшению интенсивности неферментативного и увеличению энзиматического фибринолиза, но не нормализирует последние.*

Summary. *Influence of treatment on plasma fibrinolysis in essential hypertensive patients (EH) and interrelation with polymorphism A1166C in gene of angiotensin II type 1 receptor, Arg389Gly in β_1 -adrenergic receptor gene, I/D in gene of ACE, Pro12Ala in gene of PPAR- γ 2 receptor, T894G in gene of endothelial NO-synthase was investigated. In EH patients presence of I allele of ACE gene was attended by decrease of activity of enzymatic plasma fibrinolysis. An increase of non-enzyme and reduction of general fibrinolytic activity (at the expense of total and enzyme fibrinolysis) were revealed. Hypothiazide/Ramipryl and Metoprolol administration during 6 months caused insignificant rising of total fibrinolysis, decrease of non-enzyme intensity and increase of enzymatic fibrinolysis, but the last ones were not normalized.*

В серцево-судинному континуумі артеріальна гіпертензія (АГ) посідає чільне місце і є найбільш розповсюдженою патологією в українській популяції (45,8% всього населення і майже 53,6% - працездатного). Ефективний контроль АГ передбачає не тільки зниження артеріального тиску (АТ) до цільових значень, але й зменшення ризику ушкодження органів-мішеней і смерті, котрі тісно асоційовані з високими цифрами АТ (73,6% смертність в Україні працездатного населення у структурі смертності від серцево-судинних захворювань) [2, 6]. Однак не в усіх гіпертоніків, котрі приймають антигіпертензивну терапію, спостерігається лікувальний ефект [1, 14]. Деякі з досліджень свідчать, що застосування β -адреноблокаторів у монотерапії не призводить до адекватної відповіді майже в 60% пацієнтів із АГ [8]; при застосуванні інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) та блокаторів кальцієвих каналів в монотерапії тільки 25-50% хворих досягають цільових рівнів АТ, а у решти (50-75%) АТ не нормалізується, більше того, розвиваються побічні ефекти [12]. Припускають, що причиною цього стану є мутації генів, котрі беруть участь у реалізації впливу препаратів на патогенетичні ланки розвитку АГ [3, 5, 9, 11]. Надзвичайної актуальності питанню генетичної детермінованості та етнічного фактора при виборі лікувальної тактики у хворих на АГ в різних популяціях надають порівняльні результати останніх досліджень ALLHAT, ASCOT-BPLA (2006). Дослідження трьох генів-кандидатів АГ у шести європейських популяціях (2553 особи) довели синергічність деяких із них у реалізації метаболічного синдрому у хворих на АГ [17]. Однак досі не отримано доказів про полігенність природи АГ та її можливих ускладнень, у тому числі і тромбоеморагічних. Недостатньо дослідженими все ще залишаються питання змін системи фібринолізу у хворих на АГ в залежності від генних мутацій. Існує думка про взаємозв'язок між поліморфізмом по інсерції-делеції (I/D) гену АПФ і рівнем інгібітора активатора

плазміногена (РАІ-1) та фібриногена [10, 13, 16]. Однак досі не отримано доказів про взаємозв'язок між клінічними параметрами фібринолізу, тяжкістю гіпертензії, впливом лікування та поліморфізмом деяких генів-активаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Мета дослідження – встановити вплив лікування на фібринолітичну систему у хворих із есенційною гіпертензією (ЕГ) та взаємозв'язок із поліморфізмом А1166С в гені рецептора ангіотензину II першого типу, Arg389Gly в гені β_1 -адренорецептора, I/D в гені АПФ, Pro12Ala в гені PPAR- γ 2 рецептора, асоційованого з інсуліно-резистентністю, T894G в гені ендотеліальної NO-синтази.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводилися з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000) і Наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці).

Об'єктом дослідження стали 100 хворих на ЕГ 1-3 стадій тяжкості, відповідно до класифікації ВООЗ (1999) [15], середній вік $51,43 \pm 9,62$ року, за умов, що через 7 днів після відміни антигіпертензивних препаратів середнє значення АТ, виміряного в першій половині дня, у положенні сидячи, перевищувало 140/90 мм рт.ст.; та 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю ($p > 0,05$). Організація досліджень включала наступні періоди: скринінг пацієнтів (відповідність критеріям включення); відміна антигіпертензивних засобів із повторним аналізом відповідності пацієнта критеріям включення; дистрибуції поліморфізму обраних генів-кандидатів; визначення відповідних параметрів фібри-

нолізу; призначення низькодозових комбінацій раміприлу/гідрохлортіазиду (ГДХТ) ("Egis", Угорщина), метопрололу тартрату ("Egis", Угорщина) чи небівололу ("Berlin Chemie", Німеччина) в індивідуально підібраних дозах 1 раз/добу. Одинадцятьом хворим на ГХ ІІ СН ІІ додатково призначали еубіотик біфіформ ("Fergosan", Данія) по 2 дози 2 рази/день та пробіотик біоспорин ("Дніпрофарм", Україна) по 2 капсули 3 рази/день, два тижні/квартал. Період спостереження склав 6 місяців.

Методи дослідження. Офісний середній систолічний АТ (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ), ЧСС вимірювали згідно з рекомендаціями Американської асоціації кардіологів. 24-годинне моніторування АТ виконували на апараті "АВРМ" ("Meditech", Угорщина) за стандартним протоколом: активація монітора кожних 15 хв. у денний час (06.00-22.00) і кожні 30 хв. у нічний час (22.00-06.00). Аналіз показників проводили за допомогою програмного забезпечення даного апарату. Всі хворі також проходили комплекс обстежень: ЕКГ, Ехо-КГ, РЕГ, УЗО нирок, загальноклінічні та біохімічні аналізи, мікробіологічні дослідження мікробіоценозу кишечника, консультації офтальмолога і невропатолога.

Алелі поліморфних ділянок А1166С в гені рецептора ангіотензину ІІ першого типу (AGTR1), Arg389Gly в гені β_1 -адренорецептора, I/D в гені АПФ, Pro12Ala в гені ядерного PPAR- γ 2 рецептора, асоційованого з інсулінорезистентністю, активованого проліфератором пероксисом, T894G в гені ендотеліальної NO-синтази вивчали шляхом виділення геномної ДНК із венозної крові обстежуваних із наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі "Amplify" (Москва). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу й забарвлювали бромистим етидієм. Фрагменти візуалізували за допомогою УФ-випромінювача.

Визначення інтенсивності плазмової системи фібринолізу проводили за показниками сумарного (СФА), ферментативного (ФФА) та неферментативного (НФА) фібринолізу в присутності азофібрину у крові за допомогою реактивів фірми "Simko Ltd." (Україна) [4, 7].

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS[®] Excel[®] 2003TM та Primer of Biostatistics[®] 6.05. Достовірність отриманих даних вираховували методом парного тесту із застосуванням t-критерію *Student* та рангової кореляції *Spearman*.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Залежності змін параметрів плазмового фібринолізу крові у хворих на ЕГ від поліморфізму

обраних генів (A1166C в гені AGTR1, Arg389Gly в гені β_1 -AP, Pro12Ala в гені PPAR- γ 2 рецептора, T894G-NOS-3 в гені eNOS) нами не встановлено. Однак у хворих із наявністю І алеля гена АПФ (дистрибуція I/D поліморфізму: ІІ – у 25% хворих, ID – у 46%, DD – у 29% ($p < 0,001$), І алель – у 48% пацієнтів, D алель – у 52% ($p < 0,001$), що знаходилось у відповідності до шкали Харді-Вайнберга) спостерігали дещо нижчу активність ФФА ($1,41 \pm 0,15$, $p < 0,01$), ніж у хворих із DD генотипом ($2,13 \pm 0,27$). Це засвідчує, що параметри фібринолізу кодуються іншими генами із наявністю взаємозв'язку лише за СФА із І алелем гену АПФ. У зв'язку з цим були сформовані групи дослідження в залежності від тяжкості ЕГ: 1-ша група - 15 хворих на ЕГ-І стадії; 2-га – 30 хворих на ЕГ-ІІ стадії; 3-тя – 22 хворих на ЕГ-ІІІ та хронічним порушенням мозкового кровообігу (ХПМК) - гіпертензивна енцефалопатія ІІ ст; 4-та – 33 хворих на ЕГ-ІІІ, СН ІІ. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб.

Зміни параметрів плазмового фібринолізу до лікування наведені в таблиці 1. Спостерігали недостовірні зміни СФА плазми крові у хворих на ЕГ-І із невірогідною тенденцією до зниження у хворих на ЕГ-ІІ ($p > 0,05$). Однак НФА зростала при цьому на 26,85% ($p < 0,001$) та в 2,2 раза ($p < 0,001$), відповідно. У хворих на ЕГ-ІІІ ХПМК ІІ та ЕГ-ІІ СН ІІ СФА вагомо знижувалась на 16,34% ($p < 0,05$) та 17,09% ($p < 0,001$), відповідно. Окрім того, спостерігалось достовірне зниження цього показника у хворих на ЕГ-ІІІ СН ІІ відносно не тільки пацієнтів із ЕГ-І на 13,70% ($p < 0,001$), але і ЕГ-ІІ – на 11,33% ($p < 0,05$). При цьому показник НФА мав тенденцію до зростання відносно контролю у хворих на ЕГ-ІІІ ХПМК ІІ в 3,2 раза ($p < 0,001$) та в 3,8 раза ($p < 0,001$) при ЕГ-ІІІ СН ІІ, відповідно. У хворих на ЕГ-ІІІ СН ІІ неферментативна фібринолітична активність була вірогідно більшою, ніж у решти хворих ($p_{1-2} < 0,001$, $p_3 = 0,002$). Інтенсивність ферментативного фібринолізу теж зазнавала суттєвих змін у хворих на ЕГ: уже при І стадії виявлялось вірогідне зниження ФФА на 9,27% ($p < 0,01$), при ІІ стадії – на 31,27% ($p < 0,001$) відносно контролю, і на 24,25% ($p < 0,001$) відносно хворих на ЕГ-І. У пацієнтів із ЕГ-ІІІ ХПМК ІІ цей показник знизився відносно контролю в 2,6 раза ($p < 0,001$), відносно 1-ї групи – в 2,4 раза ($p < 0,001$) і відносно 2-ї групи – в 1,8 раза ($p < 0,001$). Наявність СН ІІ у хворих на ЕГ-ІІІ ще вагоміше погіршувала активність ферментативного фібринолізу в 3,9 раза ($p < 0,001$), в 3,5 раза ($p < 0,001$), в 2,7 раза ($p < 0,001$), відповідно; ФФА

зменшилась навіть відносно хворих на ЕГ-III ХПМК II в 1,5 раза ($p < 0,001$), що вказує на вагомі порушення в системі плазмового фібринолізу

у хворих на ЕГ-III при появі такого ускладнення, як серцева недостатність.

Таблиця 1

Сумарна (СФА), неферментативна (НФА), ферментативна (ФФА) фібринолітична активність плазми крові у хворих на есенційну гіпертензію різних стадій (M±m)

Групи хворих	СФА (мкг азофібрину / мл за 1 год)	НФА (мкг азофібрину / мл за 1 год)	ФФА (мкг азофібрину / мл за 1 год)
Контроль (практично здорові), (n=20)	6,61±0,36	1,08±0,07	5,50±0,22
ЕГ I стадії (n=15) 1 група	6,35±0,26	1,37±0,07 $p < 0,001$	4,99±0,13 $p < 0,01$
ЕГ-II стадії (n=30) 2 група	6,18±0,38	2,39±0,25 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	3,78±0,35 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
ЕГ-III ХПМК II, (n=22) 3 група	5,53±0,42 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	3,45±0,29 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,08±0,14 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
СН II, (n=33) 4 група	5,48±0,30 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	4,06±0,21 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,002$	1,42±0,08 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1 групи; p_2 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2 групи; p_3 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3 групи; n – кількість спостережень

Стандартне лікування обстежуваних хворих на ЕГ включало рекомендації з модифікації способу життя, дієту з обмеженням вживання солі, рідини та жирів тваринного походження і комбіновану медикаментозну терапію, починаючи з II стадії захворювання в індивідуально підібраних дозах 1 раз/добу: стандартну – ГДХТ/раміприл і метопролол (30 пацієнтам із ЕГ-II – 1-ша група, 22 хворим на ЕГ-III ХПМК II – 2-га група та 11 хворим на ЕГ-III СН II – 3-тя група), з використанням ГДХТ/раміприлу і небівололу (11 хворим на ЕГ III СН II – 4-та група) та ГДХТ/раміприлу, небівололу і бактерійних препаратів (біфіформу і біоспорину) (11 хворим на ЕГ III СН II - 5-та група).

Аналіз впливу лікувальних програм терміном 1 місяць на фібринолітичну систему плазми крові вказує (табл.2), що СФА залишалася сталою і не відрізнялася від контролю у хворих на ЕГ-I, ЕГ-II із недостовірною тенденцією до зростання у пацієнтів на ЕГ-III ХПМК II і ГХ-III СН II після стандартної терапії та із додатковим застосуванням небівололу ($p > 0,05$), однак комбінація ліків раміприл/ГДХТ, небіволол і бактерійні препарати у 5 групі призвела до вірогідного підвищення СФА на 17,3% ($p < 0,01$) в порівнянні до

лікування. Стандартна терапія призвела до ефективного зниження НФА тільки у 1-й групі в 1,3 раза ($p < 0,05$). Додаткове застосування небівололу і бактерійних препаратів викликало вагоме зменшення неензиматичного лізису фібрину на 21,2% ($p < 0,01$) у 4-й групі і на 24,1% ($p < 0,005$) у 5-й групі. Однак отримані результати за даним показником все ще перевищували контроль: в 1,7 раза ($p < 0,05$) у хворих на ЕГ-II, в 2,7 раза ($p < 0,001$) у пацієнтів із ЕГ-III ХПМК II, в 3,2 ($p < 0,001$), 2,9 ($p < 0,001$) і 2,8 ($p < 0,001$) раза, відповідно, у хворих на ЕГ-III СН II. Суттєвим виявилось зростання ферментативного фібринолізу в усіх групах спостереження (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$). При цьому, на відміну від НФА, ензиматичний лізис фібрину був, навпаки, нижчим за контроль на 17,6% ($p < 0,05$) у 1-й групі, на 43,2% ($p < 0,001$) у 2-й групі, в 2,4 раза ($p < 0,001$) у 3-й групі, в 1,9 раза у 4-й і на 39,3% ($p < 0,001$) у 5-й групах.

Комплекс стандартних лікувальних засобів терміном 6 місяців (табл.3) виявився недостатньо ефективним для хворих на ГХ-III щодо корекції змін плазмового фібринолізу: НФА все ще перевищувала контроль в 1,6 раза ($p < 0,005$), а ензиматичний лізис фібрину був у 1,3 раза ($p = 0,001$)

меншим, ніж у осіб контрольної групи. Додаткове призначення небівололу зменшило НФА плазми крові в порівнянні до лікування та після терміном 1 місяць в 2,8 рази ($p < 0,001$) та 2,2 рази ($p < 0,001$) відповідно і водночас збільшувало інтенсивність ферментативного лізису фібрину в 3,6 рази ($p < 0,001$) і 1,7 рази ($p < 0,001$) відповідно. Тим не менш, неферментативна активність контрольних величин теж не досягала, перевищуючи її на 36,1% ($p = 0,003$). Включення до комплексної терапії бактерійних препаратів призводило до зниження НФА відповідно в 3,3 рази ($p_5 < 0,001$) та 2,5 рази ($p_6 < 0,001$) та стимулювало ферментативну активність в 4,1 рази ($p_5 < 0,001$) та 1,7 рази ($p_6 < 0,001$), внаслідок чого обидва параметри

досягали контрольних величин. Загалом варто зазначити, що достовірних змін сумарної фібринолітичної активності відносно контролю не спостерігалось у жодній групі хворих, що було зумовлено різноспрямованими змінами ферментативного і неферментативного фібринолізу. Однак виявилось суттєве збільшення цього показника після шестимісячної терапії в усіх пацієнтів по відношенню до лікування.

Привертає увагу вагоміше зростання інтенсивності ФФА після лікування у гомозигот по І алелю гену АПФ по відношенню до лікування майже в 4 рази ($p < 0,001$), ніж у хворих-носіїв D-алеля в 1,4 рази ($p < 0,01$).

Таблиця 2

Вплив комплексного лікування тривалістю 1 місяць на сумарну (СФА), неферментативну (НФА) і ферментативну (ФФА) фібринолітичну активність плазми крові хворих на есенційну гіпертензію різних стадій (M±m)

Групи хворих	СФА (мкг азофібрину / мл за 1 год)	НФА (мкг азофібрину / мл за 1 год)	ФФА (мкг азофібрину / мл за 1 год)
Контроль (практично здорові), (n=20)	6,61±0,36	1,08±0,07	5,50±0,22
ЕГ-II (n=30), 1 група	6,34±0,17	1,81±0,14 $p < 0,05$ $p_5 < 0,05$	4,53±0,35 $p < 0,05$ $p_5 < 0,05$
ЕГ-III ХПМК-II (n=22), 2 група	6,05±0,24	2,94±0,25 $p < 0,001$ $p_1 < 0,005$	3,12±0,51 $p < 0,001$ $p_1 < 0,005$ $p_5 < 0,001$
ЕГ-III СН-II (n=11) стандартне лікування, 3 група	5,80±0,15 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	3,51±0,34 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_5 = 0,05$	2,30±0,27 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_5 < 0,001$
ЕГ-III СН-II (n=11) лікування з використанням небівололу, 4 група	6,11±0,41	3,20±0,19 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_5 < 0,01$	2,90±0,33 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,05$ $p_5 < 0,001$
ЕГ-III СН-II (n=11) з використанням небівололу і бактерійних препаратів, 5 група	6,43±0,20 $p_3 < 0,01$ $p_5 < 0,01$	3,08±0,21 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_5 < 0,005$	3,34±0,16 $p < 0,001$ $p_1 < 0,005$ $p_3 < 0,01$ $p_5 < 0,001$

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1 групи; p_2 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2 групи; p_3 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3 групи; p_4 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 4 групи; p_5 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів того ж ступеня тяжкості до лікування; n – кількість спостережень

Зниження загальної фібринолітичної активності у хворих на ЕГ-III (за рахунок сумарного та ферментативного фібринолізу) супроводжується підвищенням неферментативної фібринолітичної активності при появі незначного дисбалансу між НФА і ФФА вже на I та II стадіях захворювання.

Отже, отримані дані є результатом складного багатокомпонентного патогенетичного механізму, котрий має чіткий взаємозв'язок із тяжкістю артеріальної гіпертензії та появою її ускладнень. Комплекс стандартних лікувальних засобів терміном 1 та 6 місяців у пацієнтів із ЕГ-III прак-

тично не впливає на зміни у сумарній фібринолітичній системі, із внутрішнім перерозподілом у бік зниження інтенсивності неферментативного і збільшення ензиматичного фібринолізу, котрі все ще суттєво відрізнялись від контрольних показників. Включення до довготривалої комплексної терапії (6 місяців) небівололу дещо зменшує надмірну інтенсивність НФА та нормалізує ензиматичний лізис фібрину, а комбінація

ліків раміприл/ГДХТ, небіволол і бактерійні препарати сприяла нормалізації інтенсивності і структури плазмового фібринолізу. У гомозигот по I алелю гену АПФ (II генотип) після комплексної терапії суттєвіше зростає інтенсивність ФФА по відношенню до лікування майже в 4 рази ($p < 0,001$), ніж у хворих-носіїв D-алеля в 1,4 рази ($p < 0,01$).

Таблиця 3

Вплив комплексного лікування тривалістю 6 місяців на сумарну (СФА), неферментативну (НФА) і ферментативну (ФФА) фібринолітичну активність плазми крові хворих на есенційну гіпертензію різних стадій (M±m)

Групи хворих	СФА (мкг азофібрину / мл за 1 год)	НФА (мкг азофібрину / мл за 1 год)	ФФА (мкг азофібрину / мл за 1 год)
Контроль (практично здорові), (n=20)	6,61±0,36	1,08±0,07	5,50±0,22
ЕГ II (n=30), 1 група	6,98±0,14 $p_5 < 0,05$ $p_6 < 0,05$	1,32±0,16 $p < 0,05$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,05$	5,65±0,78 $p_5 = 0,008$ $p_6 = 0,05$
ЕГ-III ХПМК II (n=22), 2 група	6,73±0,57 $p_5 < 0,05$	1,52±0,36 $p < 0,05$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$	5,22±0,78 $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,01$
ЕГ-III СН II (n=11) після стандартного лікування, 3 група	6,11±0,35 $p_1 < 0,05$ $p_5 < 0,05$	1,75±0,48 $p < 0,005$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$	4,35±0,60 $p = 0,001$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,01$
ЕГ-III СН II (n=11) лікування з використанням небівололу, 4 група	6,52±0,56 $p_5 < 0,05$	1,47±0,26 $p = 0,003$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$	5,05±0,45 $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$
ЕГ-III СН II (n=11) лікування з використанням небівололу і бактерійних препаратів, 5 група	7,06±0,29 $p_3 < 0,001$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,05$	1,21±0,20 $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$	5,84±0,22 $p_3 < 0,001$ $p_4 = 0,007$ $p_5 < 0,001$ $p_6 < 0,001$

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p_1 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 1 групи; p_2 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 2 групи; p_3 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 3 групи; p_4 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів 4 групи; p_5 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів того ж ступеня тяжкості до лікування; p_6 – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у пацієнтів того ж ступеня тяжкості після лікування терміном 1 місяць; n – кількість спостережень

ВИСНОВКИ

1. Не встановлено чіткого взаємозв'язку між змінами параметрів плазмового фібринолізу у хворих на ЕГ та поліморфізмом A1166C AGTR1 в гені рецептора ангіотензину II першого типу, Arg389Gly в гені β 1-адренорецептора, Pro12Ala в гені PPAR- γ 2 рецептора, t894g в гені eNOS. Наявність I алеля гену АПФ у хворих на ЕГ супроводжується зниженням активності ензиматичного фібринолізу плазми крові.

2. Зміни фібринолітичної активності плазми крові у хворих на ЕГ супроводжуються підвищенням неферментативної та зниженням загальної фібринолітичної активності (за рахунок сумарного та ферментативного фібринолізу), особливо при II та III стадіях.

3. Застосування в комплексному лікуванні ГДХТ/раміприлу і метопрололу протягом 6 місяців сприяє деякому зростанню сумарного плазмового фібринолізу, зменшенню інтенсивності неферментативного і збільшенню ензима-

тичного фібринолізу, однак не нормалізує останні.

4. Терапія ГДХТ/раміприлом і небівололом (6 місяців) дещо знижує надмірну інтенсивність НФА та нормалізує ензиматичний лізис фібрину, підвищуючи до контрольного рівня сумарну фібринолітичну активність уже протягом одномісячного терміну лікування. Терапія ГДХТ/раміприлом і небівололом (6 місяців) та біфіформом і біоспорином (2 тижні/квартал) хворих на ЕГ-III СН II призводить до нормалізації інтенсивності і структури плазмового фібринолізу.

5. Наявність у хворих на есенційну гіпертензію II генотипу гену АПФ супроводжується вагомим зростанням інтенсивності ФФА під впливом комплексного лікування, ніж у носіїв Д-алеля.

Перспектива даного дослідження полягає в розробці та аналізі ефективності патогенетично обґрунтованого лікування змін рівнів месенджерних посередників регуляції коагуляційного гемостазу, фібринолізу і протеолізу, активаторів РААС у хворих на ЕГ, у залежності від поліморфізму обраних генів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова К.М. Новые возможности снижения кардиоваскулярного риска у больных с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. – 2006.- №1.- С.19-25.
2. Артеріальна гіпертензія – медико-соціальна проблема: Метод. посібник.- К.: Ін-т кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України, 2002.- 101с.
3. Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Генетические аспекты эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии // Укр.терапевт. журн. – 2006.- №2.- С.92-99.
4. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 280с.
5. Клінічна ефективність кандесартану у хворих з ренопаренхіматозною гіпертензією залежно від генотипу ангіотензину II 1-го типу / Кайдашев І.П., Расін М.С., Нерух І.А. та ін. // Лікарська справа.- 2006.- №7.- С.62-66.
6. Сіренко Ю.М., Горбась І.М., Смирнова І.П. Динаміка статистико-епідеміологічних показників реалізації Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні // Укр. кардіол. журн. – 2006.- №1.- С.9-13.
7. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень Центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: Метод. посібник / Магалаєс В.М., Міхев А.О., Роговий Ю.Є. та ін. – Чернівці: БДМА, 2001. – 42с.
8. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human β 1-adrenergic receptor / Mason D.A., Moore J.D., Green S.A. et al. // J. Biol. Chem.-1999.- Vol.274.- P.12670-12674.
9. Alpha adducing, AGT, ACE and AGTR1 Gene polymorphisms as predictors of antihypertensive effects of amlodipine, bisoprolol, hydrochlorothiazide and losartan in Hypertensive males / Hiltunen T.P., Suonsyrja T., Hannila-Handelberg T. et al. // J.Hypertension. – 2006.- Vol 24, Suppl 4.-P4.286.- S.86.
10. Angiotensin-converting enzyme genotype, albuminuria and plasma fibrinogen in type 2 diabetes mellitus / Tkac I., Salagovic J., Kozarova M. et al. // Wien. Klin. Wochenschr. – 2003.- Vol.115, N 23.- P.835-839.
11. Association of selected candidate Genes Polymorphisms with Essential Hypertension and Resistance to Therapy / Hlubočka Z., Jachymova M., Horky K. et al. // J.Hypertension. – 2006.- Vol 24, Suppl 4.- P.16.95.- S.333.
12. Cardiovascular pharmacogenetics in the SNP era / Mooser V., Waterworth D.M., Isenhour T., Middleton L. // J. Thromb. Haemost. – 2003.- Vol.1, N7. – P.1398-1405.
13. Endothelial function and some haemostatic parameters in treated and untreated patients with Essential Hypertension / Malyszko J., Tymcio J., Malyszko J.S. et al. // J.Hypertension – 2006.- Vol 24, Suppl 4.- P.15.25. – S.315.
14. Guidelines Committee, 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology. Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension.- 2003.- Vol.21.- P.1011-1053.
15. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization – International Society of Hypertension (WHO-ISH). 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // J. Hypertension.- 1999.- Vol.17.- P.151-183.
16. Insertion deletion polymorphism on ACE gene is associated with endothelial dysfunction in young patients with hypertension / Penesova A., Kvetnansky R., Koska J. et al. // J.Hypertension – 2006.- Vol 24, Suppl 4.- P16.80.- S.329.
17. The metabolic syndrome in relation to three candidate Genes in 6 European populations / Tikhonoff V., Stolarz K., Brand E., Freson K. et al. // J. Hypertension. – 2006. – Vol. 24, Suppl 4. – S.145.



УДК 616.19-006.6-055.1:616.324-037

Є.С. Готько

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СТАТУСУ РЕГІОНАРНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ЧОЛОВІКІВ

*Ужгородський національний університет
кафедра хірургічних дисциплін*

Ключові слова: рак грудної залози у чоловіків, статус аксиллярних лімфовузлів, категорія N

Key words: male breast carcinoma, status of axillary lymph nodes, category N

Резюме. На сьогоднішній день ведеться активний пошук факторів, позволяющих прогнозировать течение рака грудной железы у мужчин. Наиболее значимыми факторами прогноза является стадия ракового процесса: размер первичной опухоли и статус регионарных лимфатических узлов. В данном исследовании была поставлена задача определения как прогностического значения категории N, так и влияния на прогноз заболевания количественной характеристики пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов у больных раком грудной железы мужчин. В исследование включено 168 больных раком грудной железы мужчин, которые находились под наблюдением и получали лечение за период с 1946 по 2000 год. У всех больных диагноз подтвержден гистологически. Средний возраст пациентов составил $56,1 \pm 11,2$ года. Признаки отсутствия метастатического поражения регионарных лимфатических узлов были у 55 пациентов (48,67%), категория N1 отмечена у 36 (31,86%) больных, N2 - у 21 (18,58%), N3 - у одного, что составило 0,88%. Анализ исследуемых данных доказывает, что в клинических условиях при отсутствии генерализованного процесса одним из наиболее важных показателей прогноза заболевания у больных раком грудной железы мужчин является статус регионарных лимфатических узлов (категория N). На кумулятивную выживаемость пациентов, равно как и на продолжительность безметастатического периода (время до прогрессии заболевания), влияет как сам факт наличия или отсутствия метастазов в регионарных лимфатических узлах, так и количество метастатически пораженных лимфатических узлов. Выживаемость пациентов и продолжительность безметастатического периода статистически достоверно уменьшаются в ряде $N0 \rightarrow N1 \rightarrow N2$. Что же касается больных с категорией N1, то как кумулятивная выживаемость, так и продолжительность безметастатического периода статистически достоверно уменьшаются с ростом количества пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов.

Summary. For today active search of factors, allowing to predict clinical course of a male breast carcinoma is being conducted. The most significant factors of the prognosis is the stage of cancer process: the size of primary tumour and the status of regional lymph nodes. In the given research the problem of definition both of prognostic values of category N and influence of the quantitative characteristic of regional lymph nodes affected by metastasises in patients with male breast carcinoma on the disease prognosis was put. In the research there was included 168 patients with male breast carcinoma who were under supervision and received treatment over the period from 1946 to 2000. In all patients the diagnosis was confirmed histologically. Mean age of patients was $56,1 \pm 11,2$ years. Signs of absence of metastatic lesions of regional lymph nodes were in 55 patients (48,67 %), category N1 was marked in 36 (31,86 %) patients, N2 - in 21 (18,58 %), N3 - in one; this made up 0,88 %. The analysis of the researched data proves, that in clinical conditions in the absence of generalized process, one of the most important parameters of the disease prognosis in patients with breast cancer is the status of regional lymph nodes (category N). Cumulative survival rate of patients, as well as duration of disease-free period (time before disease progression), is influenced both by the fact of presence or absence of metastases in regional lymph nodes, and amount of metastatic lymph nodes.

The survival rate of patients and duration of disease-free period statistically authentically decreases in the line N0 → N1 → N2. As for the patients with category N1, both the cumulative survival rate, and duration of the disease-free period statistically authentically decrease with growth of quantity of affected regional lymph nodes by metastases.

Рак грудної залози у чоловіків зустрічається рідко, проте ця патологія є серйозною проблемою. Щорічно в Україні від раку грудної залози вмирає близько 100 осіб чоловічої статі, складаючи 1,3% від усіх хворих, що померли від раку грудної залози, і 0,18% від усіх чоловіків, що померли від злоякісних новоутворень [1].

Дотепер залишаються маловивченими багато аспектів раку чоловічої грудної залози. Відбулося це тому, що інформація про це захворювання базується, в основному, на ретроспективному аналізі невеликих за чисельністю груп. Зрозуміло, що проспективне вивчення цієї хвороби сполучено з певними труднощами, головними з яких є великий відрізок часу, необхідний для набору достатньої для аналізу кількості пацієнтів, рідкісна поширеність цієї нозологічної форми, а також зміни в підходах діагностики і лікування, що відбуваються в процесі тривалого набору аналізованих хворих. Лікування ж чоловіків, що занедужали на рак грудної залози, проводилося і проводиться на підставі знань, отриманих у ході лікування жінок з цією патологією.

На сьогоднішній день ведеться активний пошук факторів, що дозволяли б прогнозувати перебіг раку грудної залози у чоловіків. Однак поки що найбільш значущим фактором прогнозу є стадія ракового процесу: розмір первинної пухлини і статус регіонарних лімфатичних вузлів [2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

Стан регіонарних лімфатичних вузлів є одним із найбільш показових факторів прогнозу. Як повідомляють Herman K. та співавт., які вивчали 5-річну виживаність чоловіків, хворих на рак грудної залози (87 пацієнтів), 77% хворих з N0 пережили 5-літній рубіж, на противагу групі хворих з N1-2, у яких показник 5-літнього виживання склав 37,5% [10]. Lartigau E. і співавт. повідомили про аналіз 68 випадків раку грудної залози у чоловіків. 10-річна виживаність у групі пацієнтів з N0 склала 55%, у групі ж, де було встановлено N1 і N2, – 22% [7].

На прогноз захворювання впливає також кількість уражених метастазами лімфатичних вузлів. На підтвердження цього можна привести результати метааналізу 335 випадків раку чоловічої молочної залози, про які повідомлялося в різних літературних джерелах [6]. Хворі були розділені на три групи: без ознак метастатичного ураження

аксиллярних лімфовузлів, з ураженими від одного до трьох лімфатичними вузлами, і з 4 і більше метастатичними лімфовузлами. П'ятирічна виживаність становила відповідно 90%, 73% і 55% у кожній із груп.

У таблиці 1 представлені дані різних авторів, що відбивають залежність між виживаністю чоловіків, хворих на рак грудної залози, і наявністю або відсутністю метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

Таблиця 1

Виживаність чоловіків, що хворіють на рак грудної залози, у залежності від метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів*

Статус регіонарних лімфовузлів	5-річна виживаність (%)	10-річна виживаність (%)
Немає метастазів	67 – 100	50 – 84
Є метастази	25 – 65	0 – 45

Примітка: * - Дані авторів [2, 3, 5, 6, 13]

У даному дослідженні була поставлена задача визначення як прогностичного значення категорії N, так і впливу на прогноз захворювання кількісної характеристики уражених метастазами регіонарних лімфатичних вузлів у хворих на рак грудної залози чоловіків.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження включено 168 хворих на рак грудної залози чоловіків, що знаходилися під спостереженням і отримували лікування за період з 1946 по 2000 рік. У всіх хворих діагноз підтверджений гістологічно. Середній вік пацієнтів склав 56,1 ± 11,2 року. Наймолодшому хворому було 19 років, самому старшому – 82 роки.

Розподіл хворих у залежності від стадії процесу представлено у таблиці 2.

Відносно категорії N (за міжнародною класифікацією злоякісних новоутворень за системою TNM 4-ї редакції) пацієнти розподілилися наступним чином: ознаки відсутності метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів були у 55 (48,67%) пацієнтів, категорія N1 відмічена у 36 (31,86%) хворих, N2 - у 21 (18,58%), N3 - у одного, що склало 0,88% (таблиця 3).

Розподіл пацієнтів у залежності від кількості

уражених метастазами регіонарних лімфатичних вузлів представлено в таблиці 4. Аналізу піддано 91 хворого. У таблицю не ввійшли пацієнти, у яких не було можливим оцінити кількісний показник уражених лімфовузлів, з 4-ю стадією процесу і хворі з категорією N2 і N3.

Таблиця 2

Розподіл хворих на рак грудної залози чоловіків у залежності від стадії захворювання

Стадія	Кількість хворих	%
0	2	1,19
1	22	13,10
2	52	30,96
3	53	31,54
4	27	16,07
Невідома	12	7,14
Разом	168	100

Значущість категорії N як прогностичного фактора оцінювалася по найбільш показових критеріях - тривалості життя хворих і тривалості безметастатичного періоду.

Таблиця 3

Розподіл хворих у залежності від категорії N (ураження метастазами регіонарних лімфатичних вузлів)

Категорія N	Кількість хворих	%
N0	55	48,67
N1	36	31,86
N2	21	18,58
N3	1	0,88
Всього	113	100

Під тривалістю життя мався на увазі інтервал у місяцях між початком спеціального лікування і смертю хворого (нецензуровані дані) або датою останньої інформації про те, що хворий живий (цензуровані дані). Якщо смерть хворого наставала від інших причин (не від раку молочної залози), такі дані також вважалися цензурованими.

Тривалість безметастатичного періоду – інтервал у місяцях між датою початку спеці-

ального лікування хворого і датою першого виявлення віддалених метастазів (нецензуровані дані) або останньої інформації про відсутність генералізації процесу (цензуровані дані).

Таблиця 4

Розподіл хворих у залежності від кількості уражених метастазами регіонарних лімфатичних вузлів

Кількість регіонарних лімфатичних вузлів, уражених метастазами	Кількість хворих	%
0	55	60,44
1	13	14,29
2	7	7,69
3	6	6,59
4	2	2,20
5	3	3,30
6 и більше	5	5,50
Разом	91	100

Статистична обробка матеріалу виконувалася за допомогою прикладної програми STATISTICA '99 Edition компанії StatSoft, Inc. Для дослідження кумулятивної тривалості життя використовувалися методи survival analysis. Зокрема, для двофакторного аналізу використовувався LogRank (Mantel-Haenszel) тест, для багатофакторного аналізу - Gehan's Wilcoxon тест, з побудовою графіків за Kaplan-Meier. В інших випадках використовувалися дисперсійний, регресійний і кореляційний аналізи (у випадках відсутності необхідності обліку цензурованості даних). Зокрема, метод Стьюдента і побудова графіків лінійної регресії з перевіркою вірогідності розходжень кореляцій факторів.

Таблиця 5

Вживаність хворих на рак грудної залози чоловіків у залежності від категорії N (p=0,002 Gehan's Wilcoxon Test)

Категорія N	5-річна виживаність (%)	10-річна виживаність (%)
N0	82,29 ± 14,60	72,45 ± 16,56
N1	56,23 ± 12,78	39,34 ± 10,02
N2	35,12 ± 9,08	8,11 ± 1,13

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведення аналізу кумулятивної виживаності пацієнтів із різними показниками категорії N отримано наступну картину.

П'яти- та десятирічна виживаність у хворих на рак грудної залози чоловіків з категорією N0 склала 82% та 72% відповідно, у пацієнтів з N1 - 56% та 39%, при N2 - 35% та 8% відповідно ($p=0,002$ Gehan's Wilcoxon Test) (таблиця 5). Графічно кумулятивна виживаність пацієнтів у залежності від категорії N представлена на рисунку 1.

При порівнянні груп хворих із категорією N0 із групами N1 і N2 в обох випадках різниця у виживаності носить достовірний характер ($p=0,01$ і $p=0,00002$ Log Rank Test відповідно). Також достовірне розходження у виживаності між групами пацієнтів із категоріями N1 і N2 ($p=0,03$ Log Rank Test).

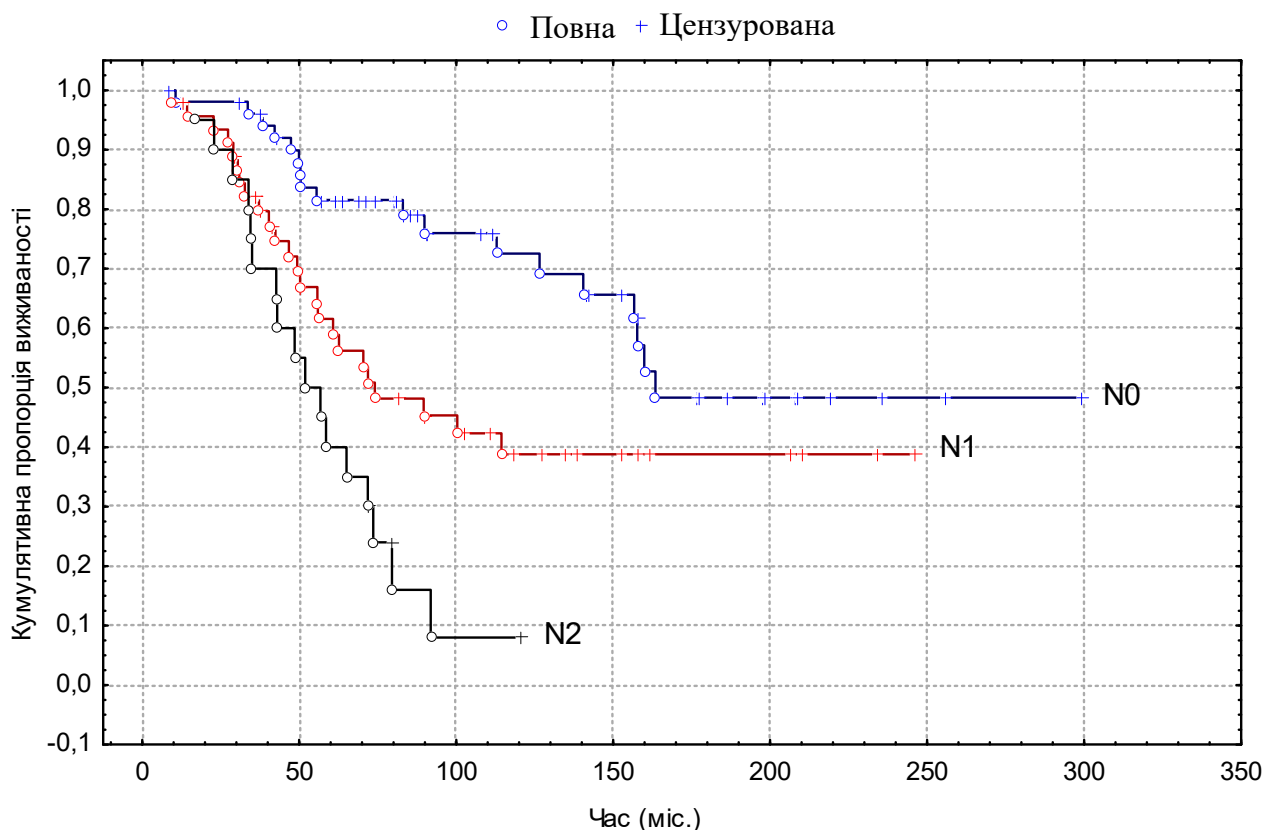


Рис. 1. Виживаність хворих на рак грудної залози чоловіків у залежності від ступеня ураження регіонарних лімфатичних вузлів ($p=0,002$ Gehan's Wilcoxon Test)

Як впливає з представлених даних, із підвищенням ступеня ураження регіонарних лімфатичних вузлів виживаність хворих на рак грудної залози чоловіків зменшується. Таким чином, статистично достовірним є твердження, що статус регіонарних лімфатичних вузлів впливає на виживаність хворих і може бути використаний як важлива прогностична ознака раку грудної залози у чоловіків.

Аналогічним чином визначається вплив ступеня метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів на частоту генералізації процесу. У таблиці 6 і на рисунку 2 представлені дані безметастатичної виживаності хворих у залежності від статусу регіонарних лімфатичних вузлів.

Таблиця 6

Безметастатична виживаність хворих на рак грудної залози чоловіків у залежності від категорії N ($p=0,005$ Gehan's Wilcoxon Test)

Категорія N	5-річна безметастатична виживаність (%)	10-річна безметастатична виживаність (%)
N0	85,22 ± 16,98	75,21 ± 18,45
N1	49,46 ± 14,54	41,31 ± 16,59
N2	26,43 ± 10,90	0%

Час до прогресії захворювання також статистично достовірно залежить від категорії N: п'яти- та десятирічна безметастатична виживаність ста-

новила відповідно 85% та 75% при N0, 49% та 41% при N1 і 26% та 0% у хворих із категорією N2 ($p=0,005$ Gehan's Wilcoxon Test).

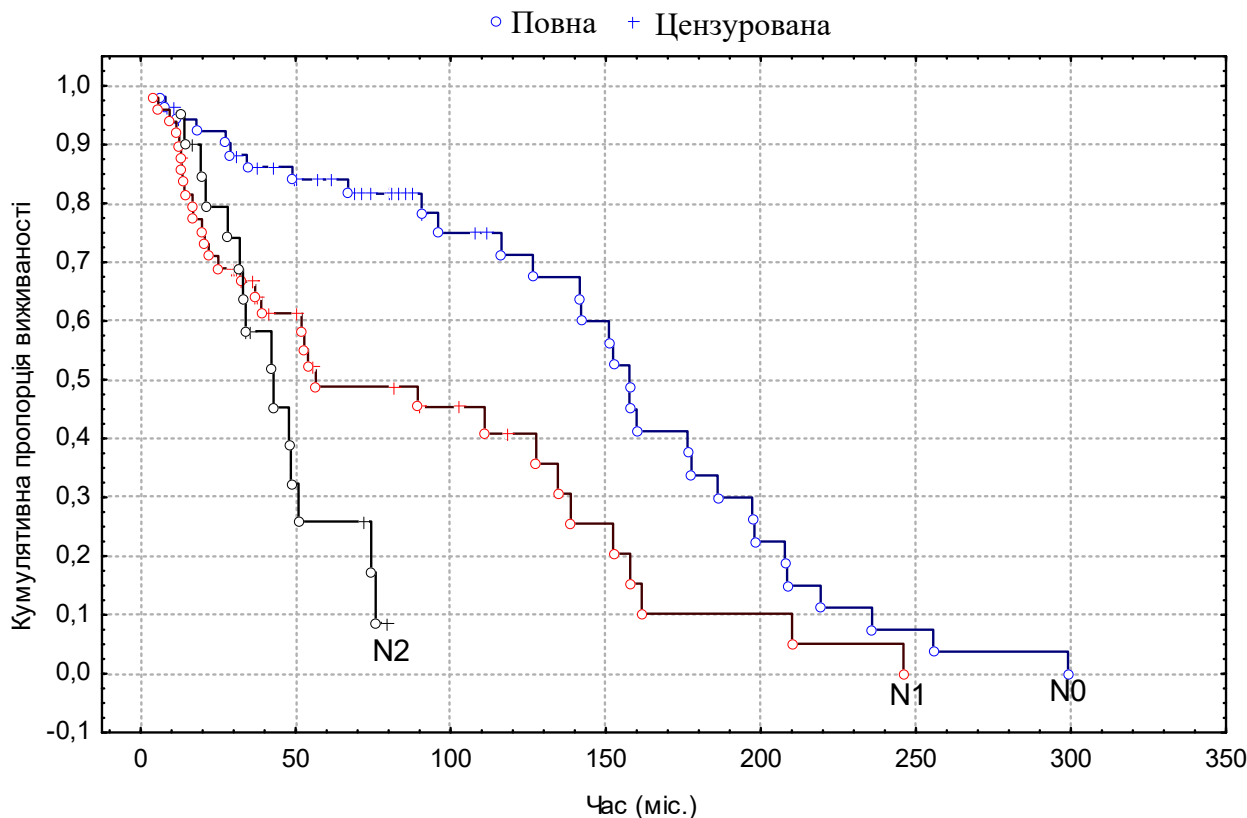


Рис. 2. Безметастатична виживаність хворих на рак грудної залози чоловіків у залежності від ступеня ураження регіонарних лімфатичних вузлів ($p=0,005$ Gehan's Wilcoxon Test)

В усіх випадках розходження в безметастатичній виживаності хворих при різних категоріях N були достовірними, що підтверджує факт впливу статусу регіонарних лімфатичних вузлів у хворих на рак грудної залози чоловіків на ризик генералізації процесу та терміни виникнення віддалених метастазів.

Як уже відзначалося, на прогноз захворювання при раку грудної залози у чоловіків впливає також і кількісна характеристика показника уражених регіонарних лімфатичних вузлів. У нашому дослідженні при проведенні аналізу впливу цього показника на виживаність і тривалість безметастатичного періоду хворі були розбиті відповідно кількості гістологічно підтверджених уражених метастазами регіонарних лімфовузлів на 7 груп. У підсумку нами отримано статистично достовірний ($p=0,035$ Gehan's Wilcoxon Test) вплив кількісної характеристики уражених

метастазами регіонарних лімфатичних вузлів на виживаність хворих на рак грудної залози чоловіків. При аналізі впливу цього показника на безметастатичну виживаність пацієнтів статистично достовірного впливу не отримано, хоча він і наближається до такого ($p=0,057$ Gehan's Wilcoxon Test).

ПІДСУМОК

У клінічних умовах при відсутності генералізованого процесу одним із найбільш важливих показників прогнозу захворювання у хворих на рак грудної залози чоловіків є статус регіонарних лімфатичних вузлів (категорія N). На кумулятивну виживаність пацієнтів, так само як і на тривалість безметастатичного періоду (час до прогресії захворювання), впливає як сам факт наявності чи відсутності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, так і кількість мета-

статично уражених лімфатичних вузлів. Вживаність пацієнтів та тривалість безметастатичного періоду статистично достовірно зменшуються у ряду N0 → N1 → N2. Що ж стосується хворих із категорією N1, то як кумулятивна ви-

живаність, так і тривалість безметастатичного періоду статистично достовірно зменшуються із зростанням кількості уражених метастазами регіонарних лімфатичних вузлів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Рак в Україні 2003 - 2004. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. нац. канцер-реєстру України. – 2005. №6.
2. Carcinoma of the breast in males: a multiinstitutional survey / Donegan W.L., Redlich P.N., Lang P.J., Gall M.T. // Cancer. – 1998. – Vol. 83, N 3. – P. 498-509.
3. Carcinoma of the male breast: analysis of prognosis compared with matched female patients / Borgen P.I., Senie R.T., McKinnon W.M., Rosen P.P. // Ann. Surg. Oncol. – 1997. – Vol. 4, N 5. – P. 385-388.
4. Donegan W.L. Cancer of the male breast // Cancer of the Breast. – Philadelphia: WB Saunders, 1995. – P. 774-775.
5. Donegan W.L., Redlich P.N. Breast cancer in men // Surg. Clin. North. Am. – 1996. – Vol. 76, N 2. – P. 3-19.
6. Guinee V.F., Olsson H., Moller T. The prognosis of breast cancer in males: A report of 335 cases // Cancer. – 1993. – Vol. 71. – P. 154-161.
7. Lartigau E., el-Jabbour J.V., Dubray B. Male breast carcinoma: A single centre report of clinical parameters // Clin. Oncol. – 1994. – N 6. – P. 162-166.
8. Luque E.H., Munoz de Toro M. Male breast carcinoma: prognostic and predictive factors related to biological behavior // Medicina. B Aires. – 1998. – Vol. 58, N 1. – P. 95-105.
9. Male breast cancer. An analysis of four cases and review of the literature / Gibson T.N., Brady-West D., Williams E., Walters J. // West Indian Med. J. – 2001. – Vol. 50, N 2. – P. 165-168.
10. Male breast cancer. Does the prognosis differ compared to female / Herman K., Lobaziewicz W., Skotnicki P. et al. // Neoplasma. – 2000. – Vol. 47, N 3. – P. 191-195.
11. Male breast carcinoma: an evaluation of prognostic factors contributing to a poorer outcome / Joshi M.G., Lee A.K., Loda M. et al. // Cancer. – 1996. – Vol. 77, N 3. – P. 490-498.
12. Prognostic variables in male breast cancer / Clark J.L., Nguyen P.L., Jaszcz W.B. et al. // Am. Surg. – 2000. – Vol. 66, N 5. – P. 502-511.
13. Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast carcinoma / Port E.R., Fey J.V., Cody H.S., Borgen P.I. // Cancer. – 2001. – Vol. 91. – P. 319-323.
14. Therapy and survival in male breast carcinoma: A retrospective analysis of 50 cases / Margaria E., Chiusa L., Ferrari L. et al. // Oncol. Rep. – 2000. – Vol. 7, N 5. – P. 1035-1039.
15. Thirty-year experience of surgery for breast carcinoma in men / De Perrot M., Deleaval J., Robert J., Spiliopoulos A. // Eur. J. Surg. – 2000. – Vol. 166, N 12. – P. 929-931.



УДК 616.24-002.5-091.5

І.О. Новожилова

ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ НА АВТОПСІЇ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ

*Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України
м. Київ*

Ключові слова: туберкульоз легенів, автопсія, прижиттєва діагностика, вперше

діагностований туберкульоз

Key words: pulmonary tuberculosis, obduction, life-time diagnostics, first diagnosed tuberculosis

Резюме. *Изучена распространенность в Украине впервые выявленного на автопсии туберкулеза легких, дана характеристика данного контингента умерших и определены причины отсутствия у них прижизненной диагностики. Отмечено существенное увеличение случаев выявления активного туберкулеза на автопсии в условиях эпидемии (в 1,2-1,8 раза). Установлено, что ведущей причиной отсутствия прижизненной диагностики туберкулеза являлось нежелание умерших обращаться в медицинские учреждения, часто связанное с асоциальным поведением, что привело к прогрессированию заболевания и летальному исходу. Для исключения случаев отсутствия прижизненной диагностики туберкулеза необходимо охватить обследованием группы социального риска*

относительно туберкулеза, соединив при этом усилия фтизиатров, врачей общей практики, работников правоохранительных и административных учреждений, социальных служб.

Summary. *Prevalence in Ukraine of the first revealed pulmonary tuberculosis on autopsy is studied, the characteristics of the given contingent of the died is given and the causes of absence of life-time diagnosis of this disease are determined. The essential increase of cases of detection of active tuberculosis on obduction in conditions of epidemics (by 1,2-1,8 times) is noted. It was established, that the leading cause of absence of life-time diagnostics of active tuberculosis was disinclination of the died to address to medical institutions, often connected with asocial behavior; this resulted in disease progressing and lethal outcome. To exclude cases of absence of life-time diagnostics of tuberculosis, it is necessary to envelop by examination groups of social risk with regard to tuberculosis, having connected the efforts of phthisiatrists, general practitioners, workers of law-enforcement and administrative agencies, social services.*

Успішність лікування хворих на туберкульоз значною мірою визначається локалізацією і формою недуги, адекватною і своєчасно розпочатою терапією. При нелікованих бактеріальних формах туберкульозу легенів протягом року вмирає 30–40 %, а протягом 5–7 років гинуть 50–70 % хворих [4,5]. Для зростання смертності від туберкульозу протягом останніх десяти років характерно те, що все частіше туберкульоз діагностується на автопсії або перед смертю. Наявність випадків активного туберкульозу, діагностованого вперше під час автопсії, є важливим показником, який характеризує ситуацію щодо виявлення туберкульозу як вкрай погану. Деякі дослідження свідчать, що питома вага невідомих протитуберкульозним диспансерам хворих, які померли від туберкульозу, становить 28,7 % від загальної кількості померлих від цієї недуги [1]. Відомо, що понад половину хворих із прогресуючим туберкульозом мають супутні захворювання, які також можуть прогресувати та набувати ролі основного конкуруючого захворювання [2]. У більшості випадків такі ускладнення, як казеозна пневмонія, специфічний перикардит, гематогенна генералізація процесу, діагностуються лише після смерті хворого [3].

Публікації, які стосуються відсутності прижиттєвої діагностики туберкульозу, зустрічаються зрідка. В Україні такі дослідження останніми роками взагалі не проводилися. З огляду на важливість даної проблеми в умовах епідемії, ми визначили мету та завдання – вивчити поширеність в Україні вперше діагностованого на автопсії туберкульозу легенів в умовах епідемії, дати характеристику цьому контингенту померлих та виявити причини, які унеможливили прижиттєву діагностику туберкульозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Піддані аналізу дані щодо туберкульозу легенів, уперше діагностованого на автопсії в Україні

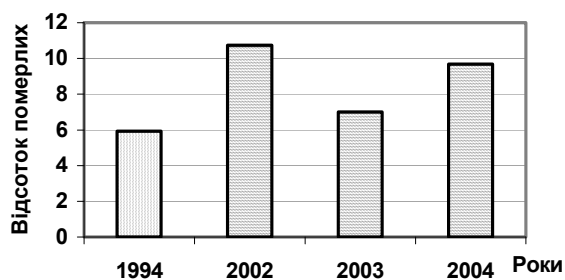
у 1994 р. (до епідемії) й у 2002-2004 рр. (під час епідемії). Ретельно вивчені 216 випадків смерті від туберкульозу у 2004 році, коли захворювання не було діагностовано прижиттєво. Шляхом зіставлення даних історій хвороб та даних, які були надані патоморфологами, у кожному випадку визначалася причина відсутності прижиттєвої діагностики туберкульозу та виявлялися чинники, які цьому сприяли. При аналізі результатів дослідження використовувалися математичні та статистичні методи. Обробка даних здійснювалася на персональному комп'ютері з використанням програми Excel, яка входить до пакету Microsoft Office Professional 2000.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівнюючи відсоток уперше діагностованого під час автопсії активного туберкульозу легенів (визначається як частка по відношенню до всіх померлих від активного туберкульозу) до й під час епідемії, ми встановили значне зростання цього показника. Динаміка виявлення туберкульозу легенів, який не був діагностований прижиттєво, представлена на рисунку. Як бачимо, питома вага не діагностованого прижиттєво туберкульозу становила у 1994 р. – 5,92 %, у 2002 р. – 10,74 %, у 2003 р. – 7,00 % та у 2004 р. – 9,68 %. Отже, у 2002 – 2004 рр. цей показник зріс у 1,2 – 1,8 раза у порівнянні з 1994 роком, який передував офіційному проголошенню епідемії туберкульозу в Україні й тому вже був епідеміологічно несприятливим.

Серед 216 розглянутих нами випадків смерті від активного туберкульозу, вперше діагностованого на автопсії, виявлено 176 (81,48 %) чоловіків та 40 (18,52 %) жінок; ($p < 0,05$). Найчастіше, незалежно від статі, туберкульоз прижиттєво не діагностувався у віці 41 – 50 років (35,19 %, $p < 0,05$) у порівнянні з іншими віковими групами), рідше – у віці понад 60 років (19,91 %), 31 – 40 років (18,98 %), 51 – 60 років (17,59 %) і

значно рідше – у 18 – 30 років (8,33 %). Чоловіки переважали у віковій групі 40 – 50 років (40,34 %, $p < 0,05$), а жінки – у віковій групі 31 – 40 років (37,50 %, $p < 0,05$). Чимало померлих чоловіків були у віці 51 – 60 (21,02 %) та понад 60 років (17,61 %), а жінок – у віці понад 60 років (30,00 %) та 18 – 30 років (17,50 %). Отже, якщо більше половини чоловіків з туберкульозом, уперше діагностованим на автопсії, виявлялися у віці 41 – 60 років (61,36 %), то жінок – у віці 18 – 40 років (55,00 %). У цілому більшість серед померлих склали особи працездатного віку.



Динаміка відсутності прижиттєвої діагностики активного туберкульозу легенів (відсоток померлих з уперше діагностованим на автопсії туберкульозом від усіх померлих від активного туберкульозу легенів)

Встановлено, що лише 19,91 % померлих, у яких туберкульоз був уперше діагностований на автопсії, перебували на момент летального завершення в лікарні. Більшість померлих перебували вдома – 69,44 % або на вулиці – 10,65 %. 17,13 % усіх померлих склали особи без визначеного місця проживання. 2,78 % померлих повернулися з місць позбавлення волі.

Аналіз за соціальним станом померлих із туберкульозом, уперше діагностованим на автопсії, встановив, що значний відсоток склали непрацюючі – 171 (79,17 %), ($p < 0,05$) у порівнянні з іншими соціальними групами. Пенсіонерів було 36 (16,6 %), а інвалідів – 6 (2,78 %). Працюючих серед померлих виявилось лише 3 (1,39 %).

Розподіл померлих з уперше діагностованим на автопсії туберкульозом за клінічними формами виявив, що у більшості з них був фіброзно-кавернозний туберкульоз – 77 (35,65 %), ($p < 0,05$) у порівнянні з іншими формами. У 40 (18,52 %) померлих був дисемінований процес у легенях. Значний відсоток склали померлі з міліарним і генералізованим туберкульозом – 23 (10,65 %). При генералізованій формі, окрім ураження легенів, виявлялися туберкульозні зміни у кишечнику, печінці, нирках, лімфо-

вузлах, перикарді, плеврі. У 14 (6,48 %) померлих мала місце казеозна пневмонія, а у 10 (4,63 %) – інші форми туберкульозу. Серед інших виявлялися множинні туберкульози з розпадом, циротичний туберкульоз, туберкульозна емпієма, а також один випадок, який трактувався як первинний туберкульозний комплекс, ускладнений плевритом, перикардитом та дисемінацією в нирки, а фактично це вже був генералізований туберкульоз. У 44 (20,37 %) померлих форма туберкульозу в діагнозі була відсутньою, що є недоліком у роботі патологоморфологічної служби.

Вивчаючи ускладнення у померлих з уперше діагностованим на автопсії туберкульозом легенів, слід відмітити, що у 296 (69,65 %) померлих було виявлено від двох до п'яти ускладнень одночасно, ($p < 0,05$). Специфічні ускладнення мали місце у 211 (49,64 %) померлих, а неспецифічні ускладнення – у 214 (50,36 %). Серед специфічних ускладнень переважала туберкульозна інтоксикація – у 186 (86,11 %) померлих, ($p < 0,05$). Інші ускладнення зустрічалися значно рідше, а саме: казеозна пневмонія була у 7 (3,24 %), позалегеновий туберкульоз – у 16 (7,41 %) і туберкульозна емпієма плеври – у 2 (0,93 %). Серед неспецифічних ускладнень переважала легенево-серцева недостатність – у 159 (73,60 %) померлих, ($p < 0,05$). У 37 (17,13 %) померлих було виявлено хронічне легеневе серце, у 11 (5,09 %) – неспецифічні захворювання легенів, у 3 (1,39 %) – легеневі кровотечі, у 3 (1,39 %) – серцево-судинна недостатність, у 1 (0,23 %) – спонтанний пневмоторакс.

Ретельно аналізуючи всі дані, які стосувалися померлих з уперше діагностованим на автопсії туберкульозом, ми встановили причини відсутності прижиттєвої діагностики. З огляду на те, що у померлих часто були дві та більше причини одночасно, ми визначили відсоток кожної з цих причин серед усієї сукупності. Першою за рангом причиною відсутності прижиттєвої діагностики туберкульозу є та, що померлі не зверталися в медичні установи, – 57,64 %, ($p < 0,05$). Друга причина – прогресуючий перебіг туберкульозу (23,32 %). 4,83 % серед усіх причин приходить на тяжку супутню патологію й 14,21 % – на інші причини.

Розподіляючи померлих за причинами відсутності прижиттєвої діагностики туберкульозу, ми встановили, що 215 (99,54 %) з них не зверталися в медичні установи, ($p < 0,05$). Як ми вже відмічали вище, більшість із них померли вдома або на вулиці. У 87 (40,28 %) померлих відсутність прижиттєвої діагностики туберкульозу

зу була пов'язана з прогресуючим перебігом, у 18 (8,33 %) – із тяжкою супутньою патологією, у 53 (24,54 %) – з іншими причинами. Серед тяжких супутніх захворювань були цукровий діабет, злоякісні новоутворення, неспецифічні захворювання легенів, серцево-судинна патологія, захворювання шлунково-кишкового тракту й печінки, СНІД або ВІЛ-інфікування. 41 (18,98 %) померлих були алкоголіками, а 8 (3,70 %) – наркоманами. Встановлено, що всі померлі від занедбаних гостро прогресуючих форм туберкульозу (казеозна пневмонія, міліарний та генералізований) зловживали алкоголем або наркотиками. До інших причин відсутності прижиттєвої діагностики, крім алкоголізму, належать відсутність постійного місця проживання й повернення з місць позбавлення волі (1,86 %).

Таким чином, в умовах епідемії значно зросла кількість випадків виявлення на автопсії активного туберкульозу. У цієї категорії померлих мали місце занедбані й ускладнені туберкульозні процеси, часто з наявністю тяжкої супутньої патології. Провідною причиною відсутності прижиттєвої діагностики туберкульозу можна вважати відсутність звернень у медичні установи,

що пов'язано з асоціальним способом існування більшості померлих. Це зумовило прогресування процесу з летальним завершенням.

ВИСНОВКИ

1. Той факт, що все частіше туберкульоз верифікується вперше на автопсії, викликає занепокоєння. Відсутність прижиттєвої діагностики активного туберкульозу є дуже негативним явищем, яке характеризує роботу загальної лікувальної мережі стосовно виявлення туберкульозу як вкрай незадовільну.

2. Щоб виключити випадки відсутності прижиттєвої діагностики туберкульозу, необхідно охопити профілактичним обстеженням ті верстви населення, які належать до груп соціального ризику щодо туберкульозу. Це важливе й складне завдання можна розв'язати лише спільними зусиллями фтизіатрів, лікарів загальної практики, місцевих адміністративних і правоохоронних органів, соціальних служб тощо. Подальше зволікання з початком повномасштабної профілактичної роботи в групах соціального ризику призведе до збільшення резервуару туберкульозної інфекції з усіма наслідками.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бубочкин Б.Н., Коваленко В.Л., Новоселов Н.П. Анализ случаев запоздалой диагностики туберкулеза у населения Челябинской области // Пробл. туберкулеза и болезней органов дыхания. – 2002. – № 3. – С. 12-16.
2. Ерохин В.В., Земскова З.С. Современные представления о туберкулезном воспалении // Пробл. туберкулеза и болезней органов дыхания. – 2003. – № 3. – С. 11-21.
3. Кобелева Г.В., Копилова И.Ф. Танатогенез ту-

беркулеза органов дыхания в современных условиях // Пробл. туберкулеза и болезней органов дыхания. – 1997. – № 1. – С. 35-37.

4. Ридер Г.Л. Эпидемиологические основы борьбы с туберкулезом. – М.: Изд-во "Весь мир", 2001. – 192с.

5. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. – К.: Здоров'я, 2002. – 902с.

УДК 616.35-007-089-036.8-053.2/.67

І.О. Македонський

ЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ АНОРЕКТАЛЬНИХ ВАД

Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 3 ім. проф. М.Ф.Руднева

Ключові слова: *аноректальні вади, хірургічне лікування, коефіцієнт „вартість-ефективність”*

Key words: *anorectal abnormalities, surgical treatment, index „cost-effectiveness”*

Резюме. *Проведено изучение стоимости лечения 178 пациентов с аноректальными аномалиями развития (АРА) с вычислением прямых и непрямых медицинских затрат. Установлено, что прямые медицинские затраты у этой категории больных колебались от 11 004 грн. до 28 680 грн. Непрямые медицинские затраты составили 1440 грн. в год. Индекс качества здоровья у пациентов с АРА в возрасте от 5 до 15 лет оценен в 0,89 балла и у старших пациентов – в 0,88 балла (93 балла в контрольной группе). Показатель “стоимость-эффективность” при лече-*

ниш АРА составил 517,3 грн. для мужчин и 440,4 грн. для женщин. Лечение АРА приводит к повышению качества жизни (индекса QALY) на 36,9 балла у мужчин и на 46,6 балла у женщин, по сравнению с аналогичным состоянием при отсутствии лечения. Нами отмечено значительное снижение затрат на лечение этой группы больных при использовании одноэтапного лечения в периоде новорожденности - 11 004 грн. против 28 680 грн. при использовании многоэтапного метода.

Summary. There was performed the investigation of treatment cost of 178 patients with anorectal abnormalities (ARA), calculating direct and indirect medical expenses. Direct medical expenses were from 11 004 to 28 680 hrn. Indirect medical expenses were 1440 hrn per year. Index of life quality in patients with ARA aged 5-15 years was 0,89, 0,88 in elder patients (93 – in a control group). Index “cost- effectiveness” was 517,3 hrn. for males and 440,4 hrn. for females. Treatment of ARA leads to increase of life quality – adjusted life years index (QALY) by 36,9 points in males and by 46,6 points in females as compared with non-treated persons. We noted a significant decrease of treatment expenses in patients who underwent one-stage surgical correction in neonatal period – 11 004 hrn. against 28 680 hrn. while using multi-stage method.

У структурі уроджених вад розвитку аноректальні аномалії займають провідне місце. Частота цієї патології коливається у межах 1 на 3500 пологів [2,6]. На сьогодні результати лікування АРА далекі від ідеальних [2,5,6]. Так, майже 35% пацієнтів страждають на нетримання сечі або калу, іноді – на ці два види нетримання [2,6,8]. У залежності від виду та ступеня нетримання, іноді вдається досягти псевдотримання калу за рахунок постійного призначення клізм [2,6,8]. Пацієнти скаржаться на емоційні та соціальні труднощі [5,8]. Таким чином, ступінь задоволення якістю життя цих пацієнтів є низьким. За останні роки значно поліпшилися результати лікування уроджених вад розвитку, у тому числі у новонароджених дітей [8,9]. Впровадження сучасних медичних технологій неодмінно впливає на вартість надання цих послуг [1,4]. Фінансові ресурси, що спрямовуються на систему охорони здоров'я, обмежені, про це свідчить досвід систем охорони здоров'я усього світу [1,4]. Саме тому дані про собівартість реконструктивної хірургії уроджених вад розвитку у дітей є важливими як з точки зору фахівця, так і з точки зору стратегії фінансування.

Метою нашого дослідження було вивчення собівартості та фінансової ефективності лікування уроджених аноректальних аномалій (АРА).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Згідно з методичними рекомендаціями МОЗ України від 04.09.06 „Про визначення вартості медичних послуг”, нами був застосований єдиний універсальний підхід до ціноутворення на медичні послуги, який передбачає, що у вартість медичних послуг включаються видатки відпо-

відно до кодів економічної класифікації видатків бюджету, а саме оплата праці медичних працівників (код 1110), нарахування на заробітну плату (код 1120), оплата комунальних послуг та енергоносіїв (код 1160), придбання предметів постачання і матеріалів (код 1130); видатки на відрядження (код 1140), капітальні видатки (код 2000), а також знос м'якого інвентарю та основних фондів, які визначаються відповідно до діючих нормативно-правових актів. Розрахунок вартості медичної послуги здійснювався у цінах 2006 р. за формулою:

$$B = B_n + B_{\text{н}}$$

де: B - вартість послуги; B_n - витрати прямі; $B_{\text{н}}$ - витрати непрямі;

До прямих медичних витрат відносили: витрати на оплату праці, нарахування на заробітну плату, витрати на медикаменти, перев'язувальний матеріал, придбання м'якого інвентарю, використання медичної техніки та витрати на харчування, а також вартість медикаментів, придбаних батьками дитини. До непрямих медичних витрат відносили: заробітну плату допоміжного персоналу, інші витрати, які пов'язані з діяльністю закладу охорони здоров'я і не підлягали прямим обрахункам.

Розрахунок вартості медичної послуги здійснювався на підставі фактичного виконання кошторису за попередній рік та планових показників поточного року (2006-2007рр.). Витрати на медикаменти і перев'язувальні матеріали (М) обраховували відповідно до кількості необхідних лікарських засобів та виробів медичного призначення згідно із затвердженими стандартами надання медичної допомоги (протоколів лікування) та їх вартості у цінах 2006р. Розрахунок витрат на

день перебування хворого у стаціонарі ($V_{д/п}$) здійснювався за формулою:

$$V_{д/п} = (ЗП + H_{зп} + M_{д/п} + X_{д/п} + З_i + З_o + B_n) : Z_{д/п}$$

де: ЗП – витрати на оплату праці; $H_{зп}$ – нарахування на заробітну плату; $M_{д/п}$ – витрати на медикаменти і перев'язувальний матеріал; $X_{д/п}$ – витрати на харчування; Z_i – знос м'якого інвентарю; Z_o – знос обладнання; B_n – непрямі витрати; $Z_{д/п}$ – планова кількість днів перебування хворих у стаціонарі за розрахунковий період.

Нами проведено вивчення економічних витрат та віддалених результатів лікування 178 пацієнтів з аноректальними вадами (АРА), що лікувалися у відділенні реконструктивно-пластичної хірургії Дніпропетровської міської дитячої лікарні №3 ім. проф. М.Ф. Руднева за період з 1 січня 1987 до 1 січня 2007р. Ми проводили дослідження з позиції соціальної перспективи, що означає, що всі витрати та ефективність лікування були враховані з позиції того, хто платить та хто оцінює ефект. Це є бажаним способом дослідження з розрахунку витрат на лікування [7]. Через очікуваний вплив АРА на якість життя ми використовували метод аналізу співвідношення „ціна - якість”. Відповідно, результати представлені як співвідношення витрати за рік/якість життя за рік. Цей коефіцієнт в іноземній літературі називають QALY. У нашому дослідженні передбачений період спостереження, який дозволяє провести аналіз віддалених економічних та клінічних проявів захворювання. Для проведення економічного аналізу медичних та лікувальних програм необхідне порівняння одного або більше різних його видів. Для лікування АРА майже немає реальних альтернатив. Порівняння вартості лікування з вартістю нелікування нами не розглядається у зв'язку з летальністю майже половини пацієнтів (50% складають пацієнти з високими формами аноректальних вад). При відсутності лікування пацієнти гинуть з приводу кишкової непрохідності. При наявності низької форми АРА та фістули до статевої системи, можливо, діти можуть жити, але страждають на запори та нетримання калу [2,5]. Якість життя пацієнтів, які не померли та не отримували лікування, невідома. На основі досліджень Такауагаї та Suruga [9] ми давали оцінку якості життя при цьому гіпотетичному стані здоров'я як 0,5. У зв'язку з тим, що метою нашого дослідження було вивчення впливу наявності АРА на соціально - економічну адаптацію пацієнта, ми розраховували прямі та непрямі медичні витрати. В нашому дослідженні прямими витратами на лікування ми вважали витрати з моменту народження дитини, первинної госпіталізації для першого етапу хірургічного

лікування до останньої госпіталізації для закриття колостоми у віці 1-1,5 року, тобто весь період корекції вади. Під прямими немедичними витратами розуміли витрати на транспортування дитини до лікаря з урахуванням частоти, відстані та виду транспортування. Різниця у витратах пацієнтів з АРА порівнювалася з аналогічною у загальній популяції. У дослідженні не враховували візити до інших лікарів та аптек. У нашому дослідженні виявлені певні непорозуміння у термінології. Так, в іноземній літературі [7,8,9] непрямі медичні витрати визначають як вартість медичних послуг після закінчення періоду, який віднесений до прямих медичних витрат. Ми виключали витрати на захворювання, що не відносилися до лікування основної вади. Для достовірного обрахування витрат пацієнтів необхідно враховувати непрямі немедичні витрати, а саме втрату робочого часу, пов'язану з хворобою дитини, інвалідністю або смертю продуктивної особи. Розрахунок вартості одного дня перебування на ліжку (одного дня госпіталізації) проводився для всіх пацієнтів дитячого хірургічного відділення, та при необхідності робили корекцію для конкретних груп пацієнтів. Дані стосовно якості життя були розраховані з урахуванням специфічного для даного захворювання опитування, враховуючи основні скарги цієї категорії хворих (бали від 0 до 12; максимальний рівень утруднення випорожнень). Результати опитування порівнювали з контрольною групою. Оцінка якості життя проводилася з використанням модифікованого опитування, подібного до EuroQol EQ-5D. Пацієнтам запропоновано оцінити себе за 5 показниками здоров'я (кожний з 3 рівнями дисфункцій): мобільність, самообслуговування, звичайна діяльність, біль(дискомфорт), розпач(депресія). Ця система оцінки давала можливість визначити 243 теоретично можливих станів здоров'я. Пацієнти, молодші за 12 років, не заповнювали листа - опитування. Це робили їх батьки. Опитування, основане на особливостях цієї вродженої вади, пропонували пацієнтам старше 12 років. Розрахунки показнику "вартість-ефективність" для дітей з АРА проводили у порівнянні з відсутністю лікування, одноетапного та багатоетапного методів лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведений аналіз результатів лікування 178 пацієнтів з АРА. Опитування розіслано 100% пацієнтів. Відповіли на опитування 75,3% ($n = 134$). Хлопці становили 59%, середній вік респондентів був 13,5 року, наймолодший був 1 року та старший – 21. Пацієнти, що не відповіли на опитування, не відрізнялися від респондентів ні

статтю, ні віком. Діти з АРА не відрізнялися від загальної популяції ні освітою, ні відвідуванням загальної школи. Дорослі пацієнти не відрізнялися від загальної популяції ні рівнем закінченої освіти, ні сімейним станом та кількістю дітей. Опитування було проведено 30 дітям контрольної групи. Це були діти віком між 1 та 17 роками (середній вік 7,4 року). Прямі медичні витрати становили: 28 680 грн. (у порівнянні з 22 082€ у Нідерландах [8]). Термін, протягом якого здійснювалися прямі медичні витрати, становив у середньому 0,6 року у пацієнтів із низькими формами АРА та 1,7 року у пацієнтів із високими формами АРА.

Непрямі медичні витрати, спрямовані на поліпшення якості життя: майже половина (49%) пацієнтів використовували спеціальні заходи для дефекації або памперси та прокладки, середня вартість яких становила 120 грн. на місяць (1440 грн. на рік). У пацієнтів з АРА не виявлено втрат працездатності за рахунок основної вади. Пацієнти могли працювати. Коливання загальної вартості лікування пацієнтів з АРА становило від 11004 до 28 680 грн. (у порівнянні з 31395 – 45660€ у Нідерландах [8]). При цьому вважається оптимальною наступна пропорція: прямі медичні витрати становлять 70%, прямі немедичні витрати – 1%, непрямі медичні витрати – 25%, непрямі немедичні витрати – 4%. Непрямі медичні витрати за кордоном дорівнюють 325€ за 1 день перебування у шпиталі та 57€ за 1 візит у поліклініку [7,8]. Додатково розраховується вартість консультації педіатра та фізіотерапевта, яка дорівнює 17€ за консультацію. Додатково обчислювали вартість засобів догляду (памперси), прокладки, засоби для спорожнення кишечника. На жаль, на сьогодні відсутні уніфіковані тарифи на виконання певних лікувальних та діагностичних процедур у цілому по країні. Тому ми використовували комбіновану калькуляцію цін на проведення діагностичних рентгенологічних досліджень, виконання хірургічного втручання, консультацій фахівців, амбулаторні візити. Урахування транспортних витрат для пацієнтів було важким для визначення прямих немедичних витрат. Для зразку, при розрахунку подібних витрат у Європі встановлюють вартість проїзду як 0,18 € на 1 км. У наших пацієнтів відстань від шпиталю до дому дитини коливалася від 3 км до 180 км. Ці витрати нами не враховувалися.

Непрямі немедичні витрати потребують враховувати тимчасову втрату робочого часу за основним місцем роботи, домашньої роботи, додаткової оплачуваної роботи. У Європі подібні витрати визначають, приймаючи за основу

рівень оплати праці професійної хатньої прибиральниці, а саме 7,94€ за годину. Крім того, потрібно враховували втрату робочого часу на інші види діяльності, не пов'язаної з платною роботою, а саме час на сон, вільний час, освіту. Ми оцінювали ці витрати як зміни у якості життя. Нами ці витрати не обчислювалися у зв'язку з відсутністю уніфікованої методики.

Із 178 пацієнтів ніхто не помер, що робить лікування цих пацієнтів 100% ефективним. Стосовно оцінки якості життя: аналіз опитувань пацієнтів з АРА свідчив, що пацієнти страждали на порушення випорожнень та сечовипускання. Відмічалися каломазання, порушення чутливості до каловипускання, неможливість визначити тип дефекації, неможливість стримувати дефекацію, нетримання сечі. Ці скарги спостерігалися у пацієнтів з АРА значно частіше, ніж у загальній популяції. Крім того, пацієнти з АРА використовували додаткові засоби для дефекації та памперси. Це проявлялося у значно вищому результаті суми шкали симптомів (у середньому рахунок = 3,5), ніж у контрольній групі (середній бал 1,4). У додаток до проблем із дефекацією визначалися соціальні проблеми значно частіше, ніж у контрольній групі. Пацієнти з АРА як у дитинстві, так і у дорослому житті частіше поступали до лікарні, частіше консультувалися з іншими фахівцями та частіше отримували ліки.

Оцінка стану здоров'я: пацієнти від 5 до 15 років мали оцінку балів 0,89 та 0,88 для пацієнтів старше за 15 років за розробленою шкалою, що відповідає даним шкали EQ-5D [8]. Обидва результати були значно нижче, ніж бали, отримані в результаті опитування загальної популяції (0,93 у дітей та дорослих). Ми враховували тривалість життя пацієнтів з АРА як середню по країні (середня тривалість життя по Україні серед чоловіків 63 роки та 74 для жінок). При цьому лікування аноректальної вади дає у хлопців 55,4 бала (63,0 x 0,88) QALY показника та 65,1 бала у дівчат, у той час як «відсутність лікування» дає 18,5 QALY (50% пацієнтів живуть 74,0 року з якістю життя = 0,5). Таким чином, лікування АРА призводить до зростання якості життя (індексу QALY) на 36,9 бала у чоловіків та на 46,6 бала у жінок, у порівнянні з аналогічними станами при відсутності лікування.

Розрахунки показника „вартість – ефективність” виявили, що вартість у розрахунку на QALY при лікуванні АРА становила 517,3 грн. для чоловіків та 440,4 грн. для жінок, у порівнянні з 2,482€ у Нідерландах [8]. Аналіз співвідношення вартості лікування відносно ефективності лікування пацієнтів з АРА свідчить про

високу вартість, особливо прямих медичних витрат. У більшості пацієнтів виникають проблеми з випорожненнями. Якщо врахувати медичний стан здоров'я як показник якості життя, то якість життя пацієнтів з АРА є нижчою, ніж у загальній популяції. Але результати EQ-5D тесту свідчать, що вплив утруднень дефекації на загальну якість лікування є обмеженим. Дані голландських дослідників свідчать, що співвідношення вартості до ефективності лікування (ціна за QALY – 2482€) є добрим [7]. У наших дослідженнях цей показник ще краще.

Є важливим, як впливають на вартість лікування тип аноректальної вади (висока чи низька) та види лікування. Нами відмічено значне зниження витрат на лікування цієї групи хворих при використанні одноетапного методу лікування у періоді новонародження (11 004 грн.). У порівнянні з вартістю традиційного багатоетапного методу (28 680 грн.) переваги одноетапного методу є очевидними.

Отримані дані свідчать, що якість життя пацієнтів з АРА значно не відрізняється від загальної популяції. Середній індекс якості життя в оцінці їх стану здоров'я дорівнював 0,88 у порівнянні з 0,93 у контрольній групі. За даними літератури, ми сподівалися значного порушення якості життя пацієнтів з АРА [2,6]. У маленьких дітей складно отримати специфічні для даного захворювання відповіді на запитання. Тому ми враховували фактори, які можуть впливати на рівень оцінки батьками якості життя їх дитини. За даними світової літератури [8,9], батьки здатні досить точно оцінити рівень якості життя їх дитини у випадках поставлення конкретних запитань (хворобливість, активність). У випадках, коли виникають протиріччя стосовно рівня якості життя дитини, батьки намагаються оцінити якість життя дитини нижче, ніж насправді. У нашому дослідженні дана тенденція врахована завдяки більш консервативному урахуванню по-

казнику ціна-якість (витрати-ефективність). Ми виявили, що народження дитини з уродженою вадою розвитку впливає на якість життя її батьків та родичів. Ця інформація важлива з боку соціальних перспектив. Особливістю данного дослідження було визначення факту, що найвищі фінансові втрати від стану, що виник у періоді новонародження, припадали на батьків або опекунів. Із соціальної точки зору, ці витрати еквівалентні вартості лікування пацієнта.

Таким чином, лікування АРА має добрий коефіцієнт вартість-ефективність у порівнянні з іншими програмами охорони здоров'я (517,3 грн. та 440,4 грн. у порівнянні з 2,482€ у Нідерландах). Лікування АРА є економічно вигідним навіть у європейській валюті: для порівняння цих витрат - пересадка серця має вартість за QALY 32 627€, пересадка печінки – 38118€ [7]. Враховуючи зростаючий інтерес до медицини, базованої на доказах, та медицини з добрим співвідношенням вартості та якості, результати лікування пацієнтів з АРА є добрими. Наше дослідження дає важливі аргументи пріоритету в лікуванні уроджених вад розвитку у новонароджених у дискусії стосовно розподілу ресурсів системи охорони здоров'я.

ВИСНОВКИ

1. Лікування АРА має добрий коефіцієнт „вартість-ефективність”.
2. Одномоментна хірургічна корекція вади у періоді новонародження є медично обгрунтованою та економічно доцільною.
3. При врахуванні витрат на лікування пацієнтів з АРА слід враховувати прямі та непрямі медичні витрати, а також прямі та непрямі немедичні витрати.

Вважаємо перспективними подальші дослідження, спрямовані на порівняння економічних та клінічних результатів лікування пацієнтів різними методами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Васишин Р.Й. Автоматизована технологія розрахунку накладних витрат в закладах охорони здоров'я // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – №4 (29).-С.10-12.
2. Ленишкин А.И., Чуплак И.И. Тактика и эффективность лечения осложненных случаев анальной атрезии у детей // Детская хирургия. – 1998. – №2. – С.26-29.
3. Методичні рекомендації визначення вартості медичних послуг / МОЗ України. – К., 2006. – 8с.
4. Пащенко В.М. Розрахунки економічної ефективності діяльності закладів охорони здоров'я // Управління закладом охорони здоров'я. – 2007. – №1. – С.28-35.
5. Adeniran J. O., Abdur-Rahman L. One-stage correction of intermediate imperforate anus in males // *Pediatr. Surg. Inter.* – 2005. – Vol. 21, N2. – P.88-90.
6. Cho S., Moore S., Fandman T. One hundred three consecutive patients with anorectal malformations and their associated anomalies // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2001. – Vol. 155, N5. – P. 587-591.
7. Koopmanschap M.A., Rutten F.F.H., Ineveld B.M. The friction cost method for measuring indirect costs of disease // *J. Health. Econ.*-1995.-N 14.-P.171-189.
8. Stolk E.A., Post H.A., Rutten F.F.H. Cost – effectiveness of neonatal surgery: A review // *J.Pediatr.Surg.* – 2000. – N35. – P.588-592.
9. Takayanagi K., Suruga K. New approach to assess quality of life in neonatal surgical cases // *J. Pediatr. Surg.* – 1994. – N 29. – P.659-662.

А.М. Дячук

КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОСІБ ІЗ РОЗЛАДАМИ ОСОБИСТОСТІ ТА АГРЕСИВНОЮ ПОВЕДІНКОЮ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра психіатрії, загальної та медичної психології
(зав. – д. мед. н., проф. І.Д. Спіріна)
м. Дніпропетровськ

Ключові слова: агресія, злочин,
розлад особистості
Key words: aggression, crime,
personality disorder

Резюме. В статті розглядається сучасне становище проблеми розладів особистості та пов'язаного з ними агресивного поведіння. Приводиться клініко-психопатологічна характеристика осіб з розладами особистості, які в зв'язі з реалізованими насильственными правопорушеннями були визнані вмиючими і перебували в місцях позбавлення волі в порівнянні з особами з розладами особистості, які не реалізовували насильственных правопорушень. Основним методом дослідження був клініко-психопатологічний. Дослідження показало, що в клінічній картині психопатических особистостей, які здійснили правопорушення проти життя і здоров'я особистості, переважає афективна симптоматика, зокрема дисфорична. У половині досліджуваних відзначаються диссомнія і персистуюча тривога, які в більшості випадків призводили до вживання психоактивних речовин. Найчастіше серед засуджених відзначається вибуховий варіант патологічного поведіння з переважаючою реакцією опозиції і емансипації. Це визначає необхідність розробки шляхів профілактики насильственных дій при розладах особистості.

Summary. The modern state of the personality disorder problem and the connected with it problem of the aggressive behaviour are analyzed in the article. Clinically-psychopathological characteristics of the people with personality disorder problems, admitted criminally sane with the realized malices and imprisoned, in comparison with the people with the personal disorders who did not fulfil the offences is given. While investigating the clinically psychopathological method was used as the basic one. The investigation of the problem showed that the affective symptoms (first of all dysphoric) prevail in the clinical picture of the psychopathatic persons who had made crimes against human's life and health. Dissomnia and persisting anxiety, which in the most cases led to psychoactive substances use, were marked in a half of the investigated persons. Explosive variant of pathocharacterological behavior with prevalence of opposition and emancipation reaction was marked most frequently. It determines necessity of the prophylactic way development of violent actions in persons with personality disorders.

Актуальність дослідження розладів особистості (РО) в загальній та судовій психіатрії зумовлена їх значною розповсюдженістю як серед населення, так і серед осіб, які скоїли агресивні правопорушення. За даними багатьох дослідників, до 10-13% населення виявляють ознаки РО [1, 4, 7], в той час як серед злочинців їх частка у 2-3 рази вища [2, 6]. РО являють собою сукупність психопатологічних феноменів та грубої соціальної дезадаптації, що виражається, перш за все, в алкоголізмі, наркоманії, агресивній поведінці, суїцидах, кримінальних діян-

нях [3, 8, 9]. Водночас, самі по собі психічні розлади не є причиною протиправної дії, а виступають як її внутрішня умова.

Феномену психопатичної агресії присвячені дослідження вітчизняних вчених В.І. Полтавця, В.С. Первого (1998), які показали, що агресивна поведінка при РО має складний багатофакторний генез, основу якого становить деструктивний рівень тривоги, що бере свій початок із дитинства і закріплюється в сімейному, а потім у соціальному житті дисгармонійної особистості [5].

Враховуючи високу соціальну значущість оцінки ризику реалізації агресивної поведінки з боку осіб із психічними розладами та розробку заходів щодо її профілактики, поглиблене дослідження феномену психопатичної агресії залишається актуальним й сьогодні.

Метою роботи було вивчення клініко-психопатологічних особливостей осіб із розладами особистості та агресивною поведінкою.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктом дослідження були 118 чоловіків, яким встановлений діагноз РО, в тому числі 97 осіб, які у зв'язку із реалізованим злочином проти життя та здоров'я особистості були засуджені (І група), та 21 чоловік з РО, які не притягувались до кримінальної відповідальності (ІІ група). Дослідження пацієнтів І групи проведене на базі управління Державного департаменту України з питань виконання покарань у Дніпропетровській області. Під час проведення експертизи усі досліджувані були визнані осудними та відбували покарання за статтями 115, 116, 121, 122, 123 Кримінального Кодексу України (2001). Пацієнти ІІ групи проходили обстеження та лікування на базі психіатричних відділень КЗ "Дніпропетровська обласна клінічна психіатрична лікарня".

Діагноз РО встановлювався згідно з критеріями Міжнародної класифікації хвороб Х перегляду (F-60 - F-61).

Вік досліджуваних І групи на момент скоєння злочину коливався від 18 до 42 років і у середньому (M±m) становив 29,9±1,6 року, а на момент обстеження дорівнював 34,2±0,7 року. Відповідно пацієнти ІІ групи були у віці від 21 до 42 років, в середньому 31,6±1,4 року, причому різниця між групами за віковою ознакою була недостовірною (p>0,05).

Основним методом дослідження був клініко-психопатологічний. Оцінювались анамнестичні дані, вивчались динаміка РО, типи та форми патохарактерологічних реакцій, психопатологічні симптоми. Відомості, отримані від пацієнта, об'єктивізувались іншими даними, зокрема інформацією родичів, медичного персоналу, характеристиками з місця роботи та місць позбавлення волі.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відповідно до критеріїв МКХ-10, були визначені типи РО у хворих груп дослідження. Як видно з табл. 1, серед досліджуваних І групи достовірно частіше (p<0,01) зустрічався дисоціальний тип особистості, ніж серед пацієнтів ІІ групи (36,1% проти 4,8%). Близько половини хворих в обох групах мали емоційно нестійкий РО (59,8% і 57,1%, p>0,05). У 5 (23,8%) пацієнтів ІІ групи були верифіковані інші типи РО, в тому числі: шизоїдний (F60.1) – у 3 (14,3%), істеричний (F60.40) – у 1 хворого, тривожний (F60.6) – у 1 пацієнта.

Таблиця 1

Розподіл хворих за типом розладу особистості

Діагноз (шифр за МКХ-10)	І група (n=97)		ІІ група (n=21)		Достовірність різниці
	абс.	%	абс.	%	
Дисоціальний РО (F60.2)	35	36,1	1	4,8	p<0,01
Емоційно нестійкий РО (F60.3), в т.ч. підтип - імпульсивний (F60.30)	58	59,8	12	57,1	p>0,05
- граничний (F60.31)	34	35,1	7	33,3	p>0,05
Змішаний РО (F61.0)	24	24,7	5	23,8	p>0,05
Інші типи РО (F60.1, F60.4, F60.6)	4	4,1	3	14,3	p>0,05
	0	0	5	23,8	p<0,05

У клінічній картині хворих на РО з обох груп переважали дисгармонія емоційно-вольових якостей особистості, нестійкість настрою, підвищена збудливість та знижений поріг фрустраційної резистентності. На перший план виступали виразні афективні розлади депресивно-дисфоричного характеру. Причому, якщо в І групі достовірно переважали дисфоричні стани – 57,7% проти 33,3% (p<0,05), то в ІІ групі частіше

відмічались депресивні періоди – 81,0% проти 44,3% (p<0,01) (табл. 2). Аналіз криміналістичних даних засуджених показав, що саме на фоні дисфорії часто скоювались тяжкі злочини.

При поглибленні депресивного афекту у частки досліджуваних (26,8% в І групі і 38,1% в ІІ групі) розвивались апатичні стани, які тривали в деяких випадках до декількох днів. Це, в свою чергу, призводило до прогулів, звільнення з міс-

ця роботи, усамітнення, ініціації суїцидальних намірів. Суїцидальні спроби мали місце у 5 (5,2%) засуджених і 3 (14,3%) пацієнтів II групи.

Вони носили, як правило, демонстративний характер та супроводжувались нанесенням поверхневих самоушкоджень.

Таблиця 2

Частота психопатологічної симптоматики у хворих із РО

Симптом	I група (n=97)		II група (n=21)		Достовірність різниці
	абс.	%	абс.	%	
Апатія	26	26,8	8	38,1	p>0,05
Гіпоманія	26	26,8	5	23,8	p>0,05
Депресія	43	44,3	17	81,0	p<0,01
Дисфорія	56	57,7	7	33,3	p<0,05
Ейфорія	6	6,2	3	14,3	p>0,05
Іпохондрія	13	13,4	9	42,9	p<0,01
Нав'язливі ідеї	22	22,7	5	23,8	p>0,05
Нав'язливі потяги	27	27,8	7	33,3	p>0,05
Надцінні ідеї	8	8,2	5	23,8	p>0,05
Порушення сну	49	50,5	13	61,9	p>0,05
Тривога	46	47,4	14	66,7	p>0,05
Фобії	31	32,0	6	28,6	p>0,05

У клінічній картині майже кожного четвертого досліджуваного I і II групи (26,8% і 23,8% відповідно) переважали гіпоманіакальні стани; в 6,2% і 14,3% випадків – ейфоричні. Здебільшого такі стани були пов'язані з вживанням алкоголю або токсичних речовин, нерідко з метою полегшення відчуття тривоги або дратівливості. В ряді випадків пацієнти I групи скоювали насильницькі дії через відчуття власної значущості, "правильності" власних дій, неприйняття критики. Слід відмітити, що якщо у пацієнтів II групи маніакальні епізоди часто розвивались до короткочасного переживання ейфорії, екзальтації, то у більшості засуджених (15 осіб - 57,7%) супроводжувались посиленням дисфорії. У деяких досліджуваних коливання настрою носило окреслений фазовий характер.

Майже у половини досліджуваних з обох груп відмічалась персистуюча тривога (47,4% і 66,7% відповідно) і дисомнії (50,5% і 61,9%). Ці стани практично завжди (понад 90%) провокували вживання цим контингентом психоактивних речовин (переважно алкоголю) з метою згладжування відчуття тривоги або щоб "добре спати". Вивчення системності вживання психоактивних речовин показало, що епізодичне вживання мало місце у 62,9% і 52,4% випадків, а систематичне – у 36,1% і 38,1%. У трьох випадках відмічені амнестичні розлади, пов'язані із вживанням психоактивних речовин.

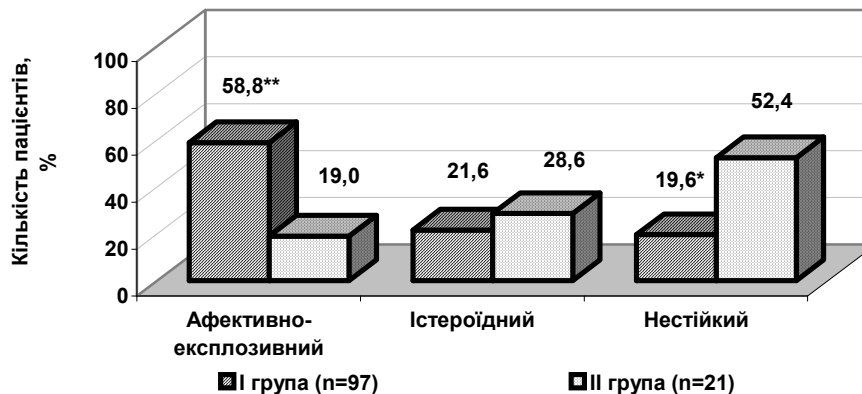
Серед розладів мислення найчастіше відмічались негрубі порушення у вигляді фобій (32,0% і 28,6% відповідно), нав'язливих потягів (27,8% і 33,3%) та ідей (22,7% і 23,8%), надцінних ідей іпохондричного (13,4% і 42,9%, p<0,01) та іншого характеру (8,2% і 23,8%). Мислення більшості досліджуваних вирізнялось вираженим суб'єктивізмом, ознаками психічного інфантилізму.

В цілому дослідження поведінкових розладів у психопатів з агресивною поведінкою дозволило визначити у них переважні варіанти (форми) патохарактерологічних реакцій. Так, у хворих на РО, які скоїли злочини проти життя та здоров'я особистості, здебільшого спостерігався афективно-експлозивний (57 осіб – 58,8%) варіант патохарактерологічних реакцій, що виражається екстрапунітивним реагуванням у вигляді опозиційно-зухвалої поведінки, афектного вибуху, агресивності, імпульсивності, конфліктності, слабкого емоційного контролю, мінливості настрою (рис. 1). Агресивна поведінка таких особистостей вирізняється брутальністю, непередбачуваністю, тяжкістю наслідків. Основними типами реагування при даному варіанті є реакції активної опозиції (33 – 57,9%) та емансипації (16 – 28,1%), тобто протиставлення себе оточуючим, схильність до підкресленої самостійності і незалежності.

В кожному п'ятому випадку патохарактероло-

гічні реакції засуджених мали істероїдну (21,6%) та нестійку (19,6%) форми. Для перших особистостей, поряд з імпульсивністю, збудливістю, конфліктністю, здебільшого характерні егоцен-

тризм, тенденція протиставити себе, суїцидальний шантаж; для других – безвідповідальність, незрілість і наївність, погана адаптація.



Частота різних варіантів патохарактерологічних реакцій у хворих на РО: * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$ між групами

У пацієнтів II групи, навпаки, достовірно ($p < 0,01$) частіше спостерігався нестійкий варіант патохарактерологічної поведінки (11 випадків – 52,4%), при якому основними типами реакцій були відмова або зниження прагнення до природних контактів з оточуючими (4 особи) та імітація (3 випадки).

ПІДСУМОК

Таким чином, проведене дослідження показало, що в клінічній картині психопатичних особистостей, як скоїли злочини проти життя та здоров'я особистості, переважає афективна симптоматика, передусім дисфорична. У половини досліджуваних відмічені диссомнії та персистуюча тривога, які в більшості випадків спонукали до вживання психоактивних речовин. Най-

більш поширеним серед засуджених є афективно-експлозивний варіант патохарактерологічної поведінки з переважанням реакцій опозиції та емансипації.

Характерною рисою хворих із РО, які не притягувались до кримінальної відповідальності, є нестійка форма патохарактерологічних реакцій, депресивно-тривожна симптоматика, переважання реакцій відмови та імітації.

Вищенаведене свідчить, що проблема агресивних дій психопатичних особистостей потребує подальшої розробки, а клінічні особливості таких осіб, поряд із соціально-психологічними, займають важливе місце в розробці цієї проблеми.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. -М.: Медицина, 2000 -496с.
2. Васильев В.Л. Юридическая психология.-СПб.: Питер Пресс, 1997.- 654с.
3. Горшков И.В., Горинов В.В. Расстройства личности и агрессия // Рос. психiatr. журн.- 1998.- № 5.- С. 68-73.
4. Кадомцев Г.М. К вопросу об общественной опасности лиц с психическими и поведенческими расстройствами // Таврич. журн. психиатрии.- 2004.- Т. 8, №4. - С. 4-6.
5. Полтавец В.И., Первый В.С., Жабокрицкий С.В. Агрессивное поведение при расстройствах личности.- Днепропетровск: Арт-Пресс, 1998.- 80с.
6. Сафуанов Ф.С. Криминальная агрессия обвиняемых с расстройствами личности // Рос. психiatr. журн. – 2005.- №6.- С.35-43.
7. Смулевич А.Б. Расстройства личности (психопатии) // Руководство по психиатрии / Под ред. А.С. Тиганова. - М.: Медицина, 1999. -Т. 2.- С.558-606.
8. Шостакович Б.В. Клинические варианты расстройств личности //Руководство по пограничной психиатрии. -М.: Медицина, 2000. - С. 190-217.
9. Developing a clinically useful actuarial tool for assessing violence risk /Monahan J., Steadman H.J., Appelbaum P.S. et al. //Brit. J. Psychiatry.- 2000.- Vol. 176.- P.312-320.

РЕМІСІЇ ПРИ ЕПІЛЕПТИЧНИХ ПСИХОЗАХ: КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЗАКОНОМІРНОСТІ ФОРМУВАННЯ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра психіатрії факультету післядипломної освіти
(зав. – д.мед.н., проф. Л.М.Юр'єва)

Ключові слова: епілепсія, епілептичні психози, ремісії психозів, формування ремісій, динаміка ремісій, патогенетичні закономірності розвитку ремісій, преморбідні особистісні особливості, специфічні зміни особистості при епілепсії, клінічна і електрофізіологічна діагностика

Key words: epilepsy, epileptic psychoses, psychoses remissions, clinical manifestations and dynamics of remissions, pathogenetic regularities of remissions development, premorbid personal peculiarities, specific epileptic personality disorders, clinical and electroencephalographic diagnostics

Резюме. В статті представлений огляд літератури по проблемі класифікації, типології, діагностики і динаміки ремісій у больних епілептичними психозами з різним типом течення. Приведені дані про класифікацію ремісій при епілепсії в цілому, на основі яких розглянуті питання клінічних особливостей ремісій при транзиторних, приступообразних, хронічних епілептичних психозах. Представлені свідчення про ролі преморбідних черт особистості і специфічних болезненних особливостей в формуванні певних клінічних проявів епілептичних психозів і терапевтичних ремісій. Удано увагу клініко-патогенетичним особливостям формування ремісій епілептичних психозів при різному типі течення епілептичної хвороби. Освітлено питання виникнення ремісій при редукції бімодальних епілептичних психозів з різним типом течення. Розглянуті особливості клінічної і нейрофізіологічної динаміки при хронічних епілептичних психозах. Зазначено недоліки висвітлення в літературі ремісій при альтернативних і неальтернативних епілептичних психозах.

Summary. In this article literature review on the problem of classification, typology, diagnostics and dynamics of remissions in the patients with epileptic psychoses with different types of clinical course is given. The data on classification of remissions in epilepsy as a whole, around which questions of clinical peculiarities of remissions in transitory, attack-like, chronic epileptic psychoses are given. The evidence of the role of premorbid characteristic features of personality and specific painful personal peculiarities in formation of definite clinical manifestations of epileptic psychoses and therapeutic remissions are presented. Attention to clinical-pathogenetic peculiarities of remissions formations of epileptic psychoses in different type of epilepsy course is paid. A question of peculiarities of remissions initiations in reduction of bimodal epileptic psychoses with different type of course is elucidated. The peculiarities of clinical and neurophysiological dynamics in chronic epileptic psychoses are considered. The shortages of remissions elucidation in alternative and non-alternative psychoses in literature are noted.

Проблема ремісій епілептичного захворювання є маловивченою порівняно з дослідженнями інших клінічних та терапевтичних аспектів цього захворювання.

С.А.Громов, Ю.В.Попов та Т.Н.Федотенкова (1995) [7] розподіляють ремісії при епілепсії на ремісії епілептичних нападів та ремісії епілептичного захворювання, поняття яких вбирає в себе повне або часткове припинення нападів, нормалізацію неврологічного стану, електрофізіологічного функціонування головного мозку, припинення або часткову редукцію продуктивних і негативних психічних розладів із відпо-

відним рівнем соціальної та професійної адаптації хворих.

Важливу роль у розвитку та оцінці ремісії відіграють такі фактори, як етіологія епілепсії (наявність органічного ураження мозку або спадкової готовності до розвитку захворювання, тяжкість, давність епілептичного процесу, вік початку епілепсії, тип перебігу епілепсії (сприятливий, середньопрогресивний, несприятливий або злоякісний), наявність та переважання вогнищевого або безвогнищевого епілептичного процесу, його локалізація та латералізація, швидкість та повнота редукції патологічних проявів на ЕЕГ,

преморбідні особистісні риси хворих, наявність психічних розладів, їхня якісна та кількісна характеристика і динаміка розвитку, своєчасність початку, обсяг та ефективність антиепілептичної терапії та засобів лікування психічних розладів.

Виділяють терапевтичні та спонтанні ремісії [6]. Під терапевтичними ремісіями розуміють ті, що формуються внаслідок лікувального впливу тривалої, багаторічної фармакотерапії, біологічних та психотерапевтичних засобів. Терапевтичні ремісії оцінюють за такими показниками [1]: повне припинення епілептичних нападів та установлення контролю над ними; покращення соматичного і психічного стану; зміни працездатності і соціальної адаптації. Крім того, додається редукція пароксизмальної активності на ЕЕГ [3]. Мінімальним терміном ремісії деякі автори вважають 2 роки [26], тоді як інші вчені приходять до висновку про можливість остаточної оцінки ремісії після 3-5 років лікування хворих [10, 13].

Виділяють три типи терапевтичних ремісій при епілепсії (повна стійка; неповна стійка; неповна нестійка) [8], а також два клінічних варіанти їх формування: критичний (швидке та повне припинення проявів захворювання) і літичний (поступове зменшення проявів епілепсії в процесі ефективної терапії) [27].

Виділяють чотири етапи формування терапевтичної ремісії при епілепсії [1, 3, 13]: 1 етап - розвиток неповної та нестійкої ремісії (зниження частоти та тяжкості епілептичних нападів, зменшення психопатологічних проявів захворювання), 2 етап - формування стійкої неповної ремісії (зникнення пароксизмальної та психопатологічної симптоматики, зникнення власне епілептичної активності на ЕЕГ з можливим збереженням умовно епілептичної активності), 3 етап - повна ремісія протягом 3-5 років (повна відсутність всіх проявів захворювання на фоні лікування), 4 етап - розвиток повної та стійкої ремісії (повна відсутність проявів епілептичного захворювання протягом більше 5 років на фоні зменшення дозувань препаратів і після закінчення проведення лікувальних заходів).

У літературі відомі небагаточисленні, поодинокі описання структури та тривалості ремісій після закінчення таких проявів епілепсії, як психози з різним типом перебігу. Ці відомості, на жаль, не завжди систематизовано відображають структуру та динаміку психічного стану хворих на епілепсію у періодах між психотичними епізодами. Маловідомими є особливості динаміки особистісних змін під час розвитку епілептичного захворювання і, зокрема, особливості

особистісних проявів у стані ремісії епілептичних психозів. Це зумовлює актуальність огляду літератури, який наведено в роботі, що пропонується [8, 10, 12, 27].

За Б.А.Казаковцевим [10], виділяють три типи перебігу епілептичних психозів. Транзиторний тип перебігу епілептичних психозів характеризується наявністю психотичних розладів тривалістю від декількох годин до декількох діб (не більше 6-7 діб) в залежності від особливостей психопатологічної симптоматики: психози з потьмаренням свідомості (сутінки, делірій) тривають від декількох годин до доби, тоді як галюцинаторно-маячні психози тривають переважно до трьох діб, а маніакальні психози мають загальну тривалість понад 3 доби. Характерними рисами транзиторного психозу також є поліморфізм психопатологічної симптоматики, швидкий початок та закінчення психотичного стану. Відмічається також сучасний патоморфоз у клінічній структурі транзиторних психозів: порідшали дизфоричні та сутінкові психози серед транзиторних психотичних розладів, тоді як зростає кількість афективно-маячних та кататонічних проявів.

Найменшу тривалість (години-доба) мають транзиторні психози з галюцинаторно-маячними та кататонічними проявами і розладами свідомості, тоді як середня тривалість психотичних станів властива психотичним станам із галюцинаторними сенестопатичними та виразними вегетативними проявами, а найбільшою виявляється тривалість у хворих на транзиторні психози з маніакальними епізодами. Чим довше перебігає транзиторний епілептичний психоз, тим менше виражена гострота стану.

Під нападopodobними епілептичними психозами розуміють стани тривалістю від декількох тижнів до декількох місяців, тоді як хронічні психози представлені безперервно перебігаючим психотичним процесом із періодами підвищення та зниження інтенсивності психічних розладів. Найменша тривалість (від декількох днів до 1 місяця) була характерна для нападopodobних психозів із переважанням параноїдальних та кататонічних розладів, тоді як середня тривалість (від 1 місяця до 1 року) була притаманна психозам із маніакально-маячною та параноїальною клінічною картиною, а багаторічний перебіг нападopodobних психозів спостерігався при наявності афективно-маячних та афективних (депресивно-маніакальних) клінічних проявів. Найчастіше при нападopodobних психозах спостерігаються психотичні розлади з афективно-маячним синдромом. Для психозів з афективно-маяч-

ними, галюцинаторно-маячними проявами при-
таманні поліморфізм та ускладнення клінічної
картини протягом епілептичного захворювання.

Розрізняють також ремісії та інтермісії [4, 23,
40]. До інтермісій належать епізоди захворювання,
вільні від психопатологічної симптоматики,
тоді як ремісії з дефектом характеризуються
наявністю продуктивних і (або) негативних
розладів на етапах поглиблення специфічних
змін особистості та формування епілептичного
недоумства парціального типу.

В залежності від типу перебігу епілептичного
психозу ремісії мають певні клінічні особливості
[9, 28, 30, 31].

Між епізодами транзиторних епілептичних
психозів спостерігаються ремісії різної якості та
тривалості – до одного року та більше одного
року. У хворих із транзиторними психозами, у
клінічній картині яких переважали виразні
афективні розлади, спостерігались ремісії трива-
лістю до одного року, досить високої якості, з
малою вираженістю як продуктивних, так і
негативних розладів. Більш тривалі за терміном,
але низькі за якістю ремісії виявлялись після
розвитку транзиторних психозів з афективно-
маячною та галюцинаторно-маячною симпто-
матикою у зв'язку з непотьмаренням свідомості і
зростаючими проявами епілептичної психонегативної
симптоматики аж до розвитку проявів
недоумства. Підвищена тривалість ремісій була
пов'язана з поступовим зниженням активності
епілептичного процесу і зростаючою його стабілізацією
на віддалених етапах епілептичного захворювання.

Особлива увага під час аналізу структури
ремісій відводиться розгляду особистісних проявів
хворих [11, 22, 37]. Питання участі преморбідних
рис особистості в розвитку та структуруванні
транзиторного епілептичного психозу ще
далеке від повного висвітлення. З літератури
відомі тільки деякі кореляції виникаючих у
хворих сутінкових психозів із такими особистісними
особливостями, як стеничність, недовірливість та
образливість. У періоди інтермісій особистісні
прояви у хворих визначаються переважно
преморбідними, допсихотичними особистісними
особливостями, зокрема такими, як епілептоїдність,
екстравертованість, стеничність. При цьому у
хворих особистісні риси були менш вираженими
порівняно зі зростаючими когнітивними розладами.
Тим часом, під час формування деменції на
віддалених етапах розвитку епілептичного
захворювання спостерігалась відносна
збереженість ядра особистості хворих із проявами
гіперстеничності, психічної ригідності, его-

центризму, зниження критичних функцій, появи
уповільнення рухомої активності, конфліктності.
Рідше виявлялись експлозивність, реактивна
лабільність, підвищена самооцінка, схильність до
паранойяльних реакцій, неадекватність рівню
домагань, а також деякі “позитивні” риси хворих,
такі як конформність та альтруїзм. Схильність до
початку виникнення повторних епізодів тран-
зиторного психозу спостерігалась на етапі епі-
лептичної деменції з експлозивними розладами.

Виявлені взаємозв'язки між типом психо-
тичних розладів та особливостями преморбідних
та отриманих під час розвитку епілептичного
захворювання рис особистості (хоча це визна-
ється не всіма авторами), що співпадає з
відносною збереженістю у хворих на транзиторні
психози ядра особистості [15, 25, 29].

Тим часом у літературі відмічається, що ок-
ремиий вплив преморбідних та “морбідних”
(пов'язаних з епілепсією) особистісних особли-
востей на розвиток певних клінічних проявів
транзиторних психозів виділити вкрай важко
через малу тривалість транзиторних психозів і
утруднення спостерігання розвитку симпто-
матики протягом тривалого періоду для форму-
вання відповідних висновків [18, 32]. Однак
виявлено, що до розвитку епілептичного психозу
з різним типом перебігу протягом тривалого часу
виникала акцентуація преморбідних особистісних
рис, на фоні якої і у патогенетичному зв'язку з
якою виникало формування специфічних для
епілепсії змін особистості, і цей особистісний
симптомокомплекс впливав на розвиток певних
клінічних проявів психозу. При цьому психози
більшої тривалості розвивались на фоні вираже-
ніших особистісних змін порівняно з короткочас-
ними психотичними розладами, і зміни особистості
у хворих на хронічні епілептичні психози важче
було відокремити від проявів психозу порівняно з
транзиторними та нападоподібними психозами [11,
17, 21].

Тривожні риси характеру та висока реактивна
лабільність особливо чітко проявлялись при
розвитку транзиторних психозів із галюцина-
торними та псевдогалюцинаторними переживан-
нями, а формуванню афективно-маячних розладів
сприяли такі особливості особистості, як
схильність до утворення відривчастих понад-
цінних ідей, фантазування, підозріливість поряд
із неадекватністю та афективною вибуховістю.

Перебігу епілепсії з відставленою екзацербациєю
епілептичного процесу властивий поліморфізм
пароксизмальних проявів, переважання в
структурі психозів маячних та галюцинаторних
розладів, наявність помірно виражених ознак

інтелектуально-мнестичного дефекту протягом ремісій психотичних розладів, поступове зростання специфічних змін, поєднане з хронізацією психотичних проявів, і багатовогнищевий характер розладів біоелектричної активності головного мозку [10, 19].

При несприятливому перебігу епілепсії, який виникає на фоні вираженої органічної патології головного мозку, виникають часті поліморфні та генералізовані судомні, безсудомні напади, у структурі психотичних станів проявляються кататонічні розлади, перебіг епілептичних психозів тривалий або хронічний, у хворих рано виникають виражені специфічні зміни особистості або епілептичне недоумство з брутальною експлозивністю, великою кількістю різноманітних когнітивних інтелектуально-мнестичних розладів, електроенцефалографічні прояви з лобною або лобно-скроневою локалізацією епілептичного вогнища [2, 10, 38].

Участь особистісного фактору у формуванні клінічної картини хвороби спостерігалась і при нападopodobному перебігу епілептичного психозу. Розвитку психотичних станів сприяли схильність хворих спиратися на різні реальні події для обґрунтування власних висновків, можливість психогенного запуску і оформлення тривалого психотичного епізоду. Дохвороблива схильність до фантазування проявлялась у хворих із тривалими маніакально-маячними нападами. Тривожний афект переважав у випадках розвитку депресивно-параноїдних нападів психозу тривалістю до 2 місяців. У випадку збільшення тривалості психозу допсихотична вираженість тривоги знижувалась [20, 24, 35].

Нападopodobні психози змінювались досить тривалими (від декількох місяців до 1 року) інтермісіями або ремісіями з резидуальними продуктивними розладами, а також ремісіями з поєднанням психопродуктивних та негативних розладів.

Тривалість ремісій співпадає з певними клінічними їх проявами. За даними Б.А.Казаковцева [10], короткочасні ремісії тривалістю від декількох діб до 1 місяця характеризувались остаточним маяченням і кататано-маячними розладами при наявності ознак деменції. Середня тривалість ремісій (від 1 місяця до 1 року) спостерігалась при наявності та переважанні в клінічній картині негативних розладів. Найтриваліші ремісії (більше 1 року) характеризувались наявністю резидуальних кататонічних проявів [10, 14, 26, 39].

Тим часом не встановлені закономірності динаміки тривалості ремісії у випадках пере-

важання в клініці ремісій еволюційно молодого або еволюційно давнього психопатологічного симптоматики.

Тривалість інтермісій, які спостерігаються у 17% випадків [5, 10] ремісій нападopodobних психозів, є дуже різноманітною і коливається від декількох місяців до декількох років. Під час інтермісій психічний стан хворих характеризується відсутністю виражених особистісних та інтелектуальних розладів і відповідає характеристикам преморбідних рис особистості або рисам особистості, які сформувались під час епілептичного захворювання до виявлення перших ознак психозу. У структурі інтермісій нерідко спостерігаються особистісні риси, що сприяють соціальній адаптації хворого: гіперсоціальність, конформність, альтруїзм. Інтермісії при нападopodobних епілептичних психозах спостерігаються рідше, ніж при транзиторних психотичних розладах, їм притаманна менша, ніж при транзиторному перебігу, збереженість особистісних рис, які сприяють соціальній адаптації хворих. При нападopodobних епілептичних психозах рідше спостерігаються інтермісії порівняно з ремісіями, серед яких переважають стани з поєднанням продуктивних та негативних розладів, і ремісії за власною структурою наближаються до ремісій гіперстенічного типу.

У структурі особистості у хворих під час ремісій нападopodobних психозів без виражених негативних проявів переважають епілептоїдні та екстравертні риси, стеничність і досить високі адаптаційні спроможності. Ці особистісні особливості змінюються на наступних стадіях захворювання, під час розвитку ремісій з продуктивною та негативною симптоматикою. З урахуванням більшої прогредієнтності епілептичного процесу при нападopodobному перебігу психозів під час наступних ремісій спостерігається зростання проявів специфічних змін особистості і, насамперед, негативних особистісних рис; у багатьох хворих виявляється і зростає значне зниження критики, психічна ригідність, гіперстеничні риси, брадипсихізм, егоцентризм, схильність до реакцій параноїяльного типу, реактивна лабільність, конфліктність при високій самооцінці, невисокий рівень самоконтролю та неадекватний рівень домагань [5, 16].

У структурі ремісій тривалістю більше року з наявністю резидуальної продуктивної симптоматики найчастіше спостерігались нестійкі, минулі афективно-маячні розлади або понадцінні утворення. Рідше виявляються ремісії з остаточними кататано-маячними та кататонічними проявами у

вигляді “м’якої кататонії” зі стереотипністю поведінки та особливостями моторики.

Ремісії з проявами дефекту характеризувались наявністю афективно-маячних та кататонічних розладів на фоні деменції. У клінічній картині ремісій з негативними проявами провідними розладами були синдром недоумства або прояви специфічних змін особистості (монотонна ригідна активність, недостатність спілкування з оточенням, понадцінне відношення до власних обов’язків).

На початку, після перших нападаподібних психозів, спостерігаються специфічні зміни особистості, які часто поєднуються із остаточними продуктивно-психотичними розладами.

У гірших випадках виявлялись ремісії з наявністю в клініці простої деменції, а також деменції, що поєднується з афективними розладами (підвищеною збудливістю, гнівливістю, неадекватністю домагань, егоцентризмом, схильністю до самохвальства). Поряд з афективними розладами на наступному етапі розвитку деменції з’являлись або підсилювались моторна уповільненість, інертність, педантичність, стереотипність діяльності, самозадоволення у поєднанні з егоцентризмом. На заключному етапі розвитку епілептичної деменції в ремісії виявляються значні інтелектуально-мнестичні розлади, олігофазія, малорухомість. Поряд із завершенням формування інтелектуально-мнестичного дефекту у хворих виникає пізня ремісія у психотичній симптоматиці зі зменшенням гостроти афективних розладів та зростаючою уривчастістю маячення, дефіцитарним поліморфізмом психопатологічних проявів.

Виділяють також бімодальні епілептичні психози [33, 36], коли постіктальні транзиторні або нападаподібні психози згодом трансформуються у нападаподібні інтеріктальні психотичні стани. Існують клініко-патогенетичні взаємозв’язки між цими типами психозів. У несприятливому випадку часткова або повна ремісія інтеріктальних психозів поєднується з альтернативною активізацією відповідного постіктального психозу. Тим

часом недостатньо описані подальші шляхи та патогенетичні особливості трансформації постіктальних психозів з можливим формуванням ремісій різної якості.

При хронічному перебігу епілептичних психозів терапевтичні ремісії в повному сенсі неможливі, а спостерігаються періоди зменшення (стабілізації психічного стану) та збільшення вираженості психотичних розладів, які чергуються між собою. Неможливість формування якісних ремісій при хронічних психозах зумовлена тяжкістю, стійкістю, вираженістю продуктивних проявів захворювання (галюцинаторно-маячні розлади, афективно-маячні розлади з кататонічними елементами, кататонічні розлади, поєднані з афективно-маячними розладами) і негативних розладів (виражені специфічні зміни особистості або епілептична деменція), патогенетично тісно пов’язаних між собою. Негативна симптоматика характеризує поєднання рис преморбідну з негативними проявами захворювання. Серед преморбідних особливостей особистості хворих із розвитком хронічного афективно-маячного епілептичного психозу переважають астеничні, тривожні риси, схильність до фантазування, тоді як у хворих на хронічні психози з кататонічними розладами серед дохворобливих рис особистості спостерігаються труднощі адаптації, істеричні риси, реактивна лабільність [10, 39].

Таким чином, відомі особливості формування ремісій при епілептичних психозах із транзиторним та нападаподібним типом перебігу, при цьому якість та тривалість ремісій при транзиторних психозах частіше помітно вища, ніж при нападаподібних психотичних станах. Тим часом потребують розгляду питання особливостей формування ремісій при альтернативних епілептичних психозах порівняно з тими, що формуються за загальним, неальтернативним механізмом, що має теоретичне й практичне значення для вирішення проблем діагностики, лікування, прогнозу, експертизи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Болдырев А.И. Психические особенности больных эпилепсией.-М.:Медицина, 2000.-384с.
2. Болдырев А.И. Социальный аспект больных эпилепсией.-М.:Медицина,1997.-С.74-86.
3. Вайнруб М.Я. Эпилепсия как хронические дизритмии головного мозга.-М., 2000.-С.80-171.
4. Голодец Р.Г. Эпилепсия и психотические состояния // VII Всерос. съезд психиатров.-М., 1990.-Т.2.-С.12-14.
5. Голубков О.З. Структура стойких изменений психики при эпилепсии // Вісн. епілептології. – 2003 – №2. – С.3-16.
6. Громов С.А., Лобзин В.С. Лечение и реабилитация больных эпилепсией.-СПб.: 1993.-236с.
7. Громов С.А., Попов Ю.В., Федотенкова Т.Н. Ремиссии эпилепсии.-СПб.: 1995.-95с.

8. Епілепсія: Учебний посібник / Мироненко Т.В., Казакова С.С., Померанцева Т.І. та ін. – Луґанськ: 2005. – 96с.
9. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология.-М.: МИА, 2002. – 416с.
10. Казаковцев Б.А. Психические расстройства при эпилепсии.-М.: 1999.-416с.
11. Калинин В.В. Эпилепсия как нейропсихиатрическая проблема // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2004. – Т.6, №1. – С.63-69.
12. Карлов В.А. Эпилепсия как клиническая и нейрофизиологическая проблема // Журн. неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова.-2000.-Т.100, вып9.-С.7-16.
13. Мельник В.И. Эпилепсия в судебно-психиатрической клинике.– К.: Наук. світ, 2005. – 299с.
14. Музычук Л.Э. О бредовых синдромах при эпилепсии // Вісн. епілептології. – 2004. – № 2 (9-10). – С.57-62.
15. Петрухин А.С. Нейропсихиатрические проблемы эпилепсии // Неврол. журн.-1999.- №4.-С.4–10.
16. Усюкина М.В. Клиника и судебно-психиатрическая оценка психических расстройств при эпилепсии // Рос. психiatr. журн.- 1998.- №4.-С.44-48.
17. A study of epilepsy-related psychoses / Roy A.K., Rajesh S.V., Iby N. et al. // Neurol.India.-2003.-Vol.51, N3.-P.359-360.
18. Adachi N., Matsuura M., Hara T. Psychoses and epilepsy: are interictal and postictal psychoses distinct clinical entities? // Epilepsia.-2002.-Vol.4, issue 12.-P.1574-1582.
19. Ashidate N. Clinical study on epilepsy and psychosis // Seishin Shinkeigaku Zasshi.- 2006.-Vol.108, N3.-P.260-265.
20. Cognitive abnormalities in schizophrenia and schizophrenia-like psychosis of epilepsy / Nathaniel-James D.A., Brown R.G., Maier M. et al. // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.- 2004.-Vol.16, N4.-P.472-479.
21. Complete remission of epileptic psychoses after temporal lobectomy: case report / Marchetti R.L., Tavares A.G., Gronich G. et al. // Arg. Neuropsiquiatr.-2001.-Vol.59,N3.-P.802-805.
22. D'Alesso L., Kochen S. Esquizofreniform psychoses after epilepsy surgery. A case of forced normalization phenomena // Acta Esp. Psyquiatr.-2001.-Vol.29, N5.-P.351-354.
23. De Toffol B. Epileptic psychoses // Rev.Neurol.-2003.-Vol.159, N2.-P.216-217.
24. Dulac O. New concepts on epileptic encephalopathy. Nosographic classification // Epilepsia.- 2002.-Vol.43, Suppl. 8.– P. 31.
25. Gaitatzis A., Trimble M.R., Sander J.W. The psychiatric comorbidity of epilepsy // Acta Neurol.Scand.-2004.-Vol.110, issue 4.-P.207-220.
26. Gelisse P., Samuelian J.C., Genton P. Epileptic psychoses // Rev.Neurol.-2002.-Vol.158, N6-7.– P.661-668.
27. Kanemoto K., Tsuji T., Kawasaki J. Reexamination of interictal psychoses based on DSM IV psychosis classification and international epilepsy classification // Epilepsia.-2001.– Vol.42, issue 1.-P.98-103.
28. Kanner A.M. Psychoses of Epilepsy: A Neurologist's Perspective//Epilepsy Behav. – 2000. – Vol.1, N 4.– P.219-227.
29. Kanner A.M., Palac S. Neuropsychiatric complications of epilepsy//Curr. Neurol. Neurosci. Rep.-2002.-Vol.2, N4. -P.365-372.
30. Matsuura M. Epileptic psychoses and anticonvulsant drug treatment // J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry.-1999.-Vol.67.-P.231-233.
31. Pollock D.C. Models for understanding the antagonism between seizures and psychoses // Prog. Neuropharmacol.Biol.Psychiatry.-1987.-Vol.11, N4.-P.483 - 504.
32. Postictal mania associated with frontal lobe epilepsy / Nishida T., Kudo T., Nakamura F. et al. // Epilepsy Behav.-2005.-Vol.6, N1.-P.102-110.
33. Recurrent postictal psychoses after remission of interictal psychoses: further evidence of bimodal psychoses / Adachi N., Kato M., Sekimoto M. et al. // Epilepsia.-2003.-Vol.44, N9.-P.1218-1222.
34. Schizophrenia-like psychoses arising de novo following a temporal lobectomy: timing and risk factors / Shaw P., Meller J., Henderson M. et al. // J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry.-2004.-Vol.75, N7.-P.1003-1008.
35. Schizophrenia-spectrum psychoses in people with and without intellectual disability / Bouras N., Martin G., Leese M. et al. // J. Intellect .Disabil Res.- 2004.-Vol.48, N 6.-P.48-55.
36. Taneli B. Epileptic phenomena underlying psychiatric disorders: schizophrenic disorder, affective and anxiety disorder // Epileptologia.- 2001.-Vol. 9, Suppl. 1.- P. 18-19.
37. Thompson A.E., Epstein A.J. Psychiatric aspects of epilepsy//Vertex.-2002.-Vol.13, N49.-P.205-211.
38. Toone B.K. The psychoses of epilepsy // J.Neurol.Neurosurg. Psychiatry.-2000.-Vol.69, N1.-P.1-3.
39. Trimble M. A neurobiological perspective of the behaviour disorders of epilepsy // Ron M.A., David A.S. Disorders of Brain and Mind. – Cambridge University Press, 1998.-P.233-251.
40. Wolf P., Trimble M.R. Biological antagonism and epileptic psychoses // Brit.J.Psychiatry. – 1985.– Vol.146. – P.272-276.



**Т.В. Майкова,
Т.М. Потапова**

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ В ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ

*Державна установа «Інститут гастроентерології АМН України»
м. Дніпропетровськ*

Ключові слова:

*гастроєзофагеальна рефлюксна
хвороба, захворювання легень,
фактори ризику*

Key words: *gastroesophageal reflux
disease, chronic obstructive
pulmonary diseases, risk factors*

Резюме. *В данной статье рассмотрены особенности клинического течения и возможные факторы риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, сочетанной с хроническими обструктивными заболеваниями легких. После внимательного изучения анамнеза и анализа клинической картины заболеваний выяснено, что для больных с сочетанной патологией характерно наслаивание проявлений обеих нозологий, которое ухудшало состояние пациентов. Среди наиболее вероятных факторов риска развития сочетанной патологии помимо вредных привычек (курение, употребление алкоголя) следует отметить приём медикаментов и профессиональные вредности. Еще одной отличительной особенностью сочетанной патологии является также инфицирование слизистой оболочки желудка комбинацией штаммов CagA та VacA Helicobacter pylori с большей степенью обсеменения.*

Summary. *In this article the features of clinical course and possible risk factors of gastroesophageal disease development in combination with chronic obstructive pulmonary diseases are considered. After attentive study of anamnesis and analysis of clinical picture it was found out that for patients with combined pathology, deposits of both pathologies, which worsened the state of patients is characteristic. Among the most probable risk factors of combined pathology development, besides harmful habits (smoking, use of alcohol), taking of medicines and professional hazards should be noted. One more distinctive feature of combined pathology is infection of mucous membrane of the stomach by combination of cultures of CagA + VacA Helicobacter pylori with a greater degree of semination.*

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) – багатофакторне захворювання, для якого характерний рефлюкс кислого шлункового або лужного кишкового вмісту в стравохід, що спричиняє пошкодження слизової оболонки (СО) стравоходу (С) і дає характерну симптоматику [2]. В останні роки все більшу увагу привертає проблема сполучення ГЕРХ із хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ). Таке поєднання ускладнює перебіг захворювань, діагностику, знижує ефективність лікування та сприяє погіршенню прогнозу [4].

За спостереженнями Н. El-Serag et al., ризик розвитку ХОЗЛ у пацієнтів з рефлюкс-езофагітом був у 2 рази вищий, ніж в осіб контрольної групи [9]. Більш того, за даними Івашкіна Т.В. та співавт., Е. Bateman et al., ХОЗЛ формує хибне коло, призводячи до розвитку та підтримки гастроєзофагеального рефлюксу через зростання

градієнта тиску між грудною та черевною порожнинами [3, 8].

На сьогоднішній день відомі провідні симптоми ГЕРХ – печія, дисфагія, біль за грудиною та в епігастрії, які виникають під час прийому їжі або одразу після їжі [2, 5]. Першими проявами ХОЗЛ є кашель та задишка, які супроводжуються свистячим диханням із відділенням харкотиння [7]. Напади задишки можуть виникати в будь-який час протягом доби, однак частіше вони виникають вночі, що пов'язано не тільки з підвищенням тонуусу парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи та ослабленням регулюючого впливу кори головного мозку на підкоркові вегетативні центри, але й з шлунково-кишковим рефлюксом [6]. Проте залишаються невідомими особливості клінічного перебігу поліморбідного стану при поєднанні цих двох захворювань, визначення яких є підґрунтям для

планування діагностичних та лікувальних заходів [4].

Мета дослідження – вивчення особливостей клінічних проявів та факторів ризику розвитку ГЕРХ у поєднанні з ХОЗЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 58 хворих на ГЕРХ та 61 пацієнт з ГЕРХ у поєднанні з ХОЗЛ. Усі хворі були середнього ступеня тяжкості ГЕРХ. Серед обстежених було 60 жінок та 59 чоловіків, вік пацієнтів коливався від 22 до 79 (43,3±1,2) років.

Окрім ретельного вивчення клінічної симптоматики захворювань, проведено аналіз факторів ризику та умов їх розвитку. Враховуючи результати досліджень багатьох вчених щодо негативної ролі *Helicobacter pylori* (Hр) в розвитку ГЕРХ, вивчено особливості контамінації СО шлунка (Ш) Hр за допомогою трьох методів: цитологічного, біохімічного (проведення швидкого уреазного тесту) та полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР). Кількісну оцінку мікробного заселення при цитологічному дослідженні здійснювали за методикою Л.І. Аруїна, відповідно до якої виділяли три ступені Hр-обсіменіння: I – до 20 мікробних тіл у полі зору, II – 20-50 мікробних тіл у полі зору, III – понад 50 мікробних тіл у полі зору [1]. Для вивчення генної структури та поліморфізму Hр було використано метод вивчення

ДНК на основі ПЛР, який був запропонований К.Б. Мюллісом і згодом адаптований для вивчення ДНК різних організмів [10]. Принцип ПЛР застосовано для ампліфікації ДНК за допомогою ферменту ДНК-полімерази. ДНК Hр виділяли з біоптатів із використанням спеціальних наборів (Insta Gene Matrix, Bio Rad; набори для виділення ДНК “Лагис”, “Литех”). Для проведення ПЛР використовували комплект для ПЛР-ампліфікації ДНК *CagA+* та *VacA+* Hр (“Ніармедик плюс”, Москва). Інтенсивність сигналу у гелі визначали за допомогою таких критеріїв: слабкий сигнал (+), помірний сигнал (++) , сильний сигнал (+++). У розробку брали результати з помірним та сильним сигналом.

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалась методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення клінічної картини захворювань показало, що для всіх хворих був характерний больовий синдром різної інтенсивності: від тупого, ниючого до нападоподібного. Більшість пацієнтів обох груп відзначали помірний біль. На непостійний біль вказували практично всі хворі (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика больового синдрому по групах

Біль	I група (n=58)		II група (n=61)	
	n	%	n	%
непостійний	44	75,9	61	100,0*
помірний	45	77,6	43	70,5
виражений	13	22,4	18	29,5
вночі	14	24,1	12	19,7
не пов’язаний з прийомом їжі	6	10,3	7	11,5
через 30 хв. після їжі	17	29,3	14	23,0
натще та через 30 хв. після їжі	0	0	25	41,0
вночі та не пов’язаний з прийомом їжі	13	22,4	0	0

Примітка. * – p<0,001 – вірогідність розходжень між показниками I та II груп

Однак для хворих I групи найбільш характерним був біль через 30 хв. після прийому їжі та вночі, тоді як у II групі пацієнти частіше скаржилися на біль, що виникає натще та через 30 хв. після їжі (p<0,0001).

Для пацієнтів I групи більш характерною була

локалізація болю в епігастрії та за грудиною, що визначалась майже в половині спостережень, в той час як більш ніж третина хворих II групи скаржилися на одночасне сполучення болю в епігастрії, за грудиною та в грудній клітці (p<0,0001), (табл. 2).

Локалізація болю в обстежених хворих по групах

Локалізація болю	I група (n=58)		II група (n=61)	
	n	%	n	%
епігастрій	11	18,9	0	0
за грудиною	16	27,6	17	27,9
в грудній клітці	0	0	11	18,0
епігастрій, за грудиною	24	41,4	0	0
епігастрій, за грудиною та в грудній клітці	0	0	23	37,7

Примітка: * – $p < 0,0001$ – вірогідність розходжень між показниками I та II груп

Біль тільки в епігастрії був характерним для хворих з ГЕРХ ($p < 0,0001$), а біль лише в грудній клітці – для хворих з поєднаною патологією ($p < 0,0001$).

Серед диспептичних проявів, які мали прак-

тично всі хворі, домінували печія та відрижка. Печію, переважно періодичного характеру, відмічали 89,7 % хворих I групи та 98,4 % – II групи (рис. 1).

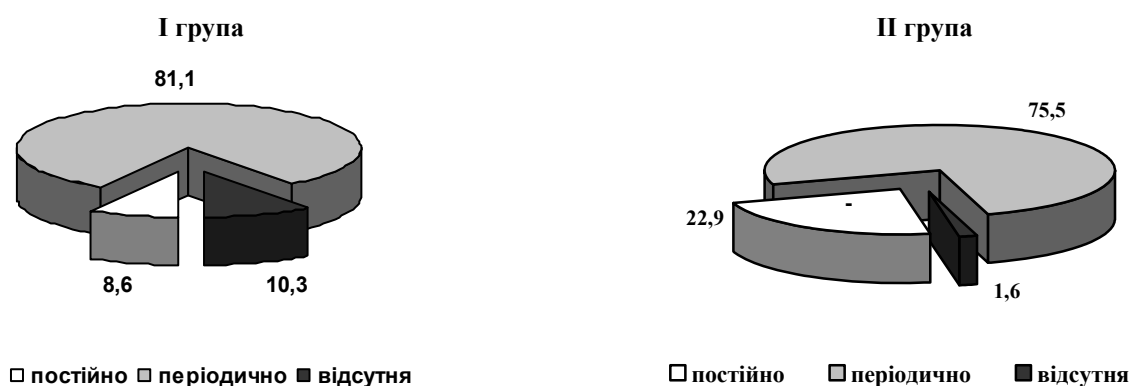


Рис. 1. Частота проявів печії у досліджених хворих

Примітка: * – $p < 0,005$ – вірогідність розходжень між показниками I та II груп

Посилення її інтенсивності відбувалося після їжі, при нахилі тіла та при прийнятті горизонтального положення тіла. Проте постійна, нестерпна печія у хворих із поєднанням ГЕРХ та ХОЗЛ спостерігалася в 2,7 раза частіше, ніж у I

групі ($p < 0,05$). Аерофагія турбувала більш ніж половину пацієнтів обох груп (65,5 % – I групи та 60,7 % – II), а у незначній кількості спостерігалася також відрижка їжею (рис. 2).

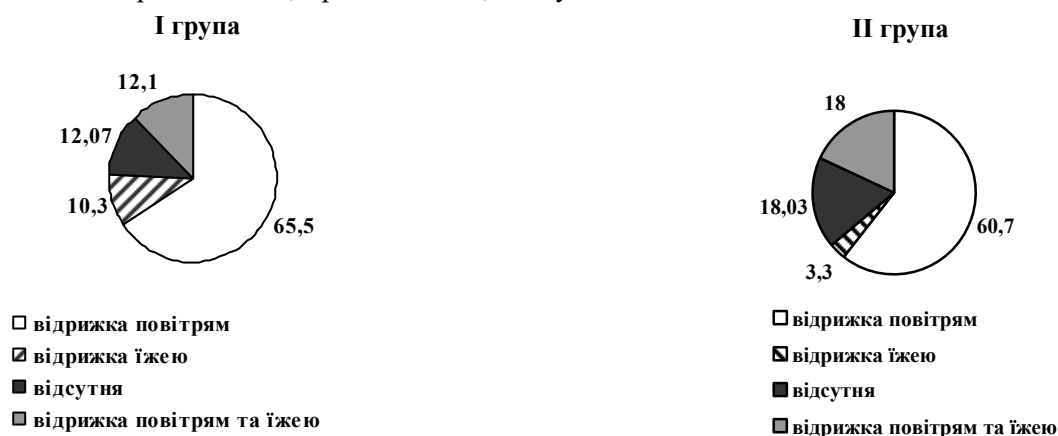


Рис. 2. Частота проявів відрижки у досліджених хворих

При поєднанні ГЕРХ із ХОЗЛ у всіх хворих провідним симптомом був кашель, який посилювався при зміні положення тіла з горизонтального на вертикальне та при прийомі їжі і

був, як правило, вираженим зранку, супроводжувався виділенням харкотиння у 100,0 % обстежених (табл. 3).

Таблиця 3

Характеристика клінічних проявів з боку бронхолегеневої системи у хворих II групи

Симптоми	n	
	n	n%
утруднене дихання	44	72,1
послаблене дихання та сухі хрипи	32	52,5
послаблене дихання та вологі хрипи	25	40,9
кашель:		
- пов'язаний з прийомом їжі, зі зміною положення тіла та продуктивний	18	29,5
- пов'язаний зі зміною положення тіла та малопродуктивний	24	39,3
- пов'язаний зі зміною положення тіла та продуктивний	19	31,2
характер харкотиння:		
- слизове, бурого кольору та в'язке	28	45,9
- слизове, жовто-зеленого кольору	22	36,1
- бурого кольору та в'язке	7	11,5
- в'язке	2	3,3
- слизове, бурого кольору	2	3,3
задишка	29	47,5

Більшість пацієнтів цієї групи скаржилася на важке відділення харкотиння, що приводило до появи нападів утрудненого дихання. У 47,5 % хворих мала місце задишка. Під час аускультатії у переважної частини хворих вислуховувались сухі розсіяні хрипи на фоні ослабленого ве-
зикулярного дихання, а у 40,9 % – вологі хрипи,

які міняли локалізацію при покашлюванні.

При вивченні факторів ризику, які б могли сприяти появі захворювання, до уваги були взяті групи аліментарних, виробничих факторів, шкідливі звички, прийом медикаментів та спадковість (табл.4).

Таблиця 4

Наявність факторів ризику, які сприяли розвитку захворювання у хворих по групах

Фактор ризику	Група			
	I (n=58)		II (n=61)	
	n	%	n	%
аліментарні фактори:				
порушення режиму харчування	35	60,4	38	62,4
переїдання	8	13,8	1	1,6*
харчові пристрасті	6	10,3	4	6,5
виробничі фактори:				
нервово-емоційне перенапруження	18	31,0	25	41,0
тяжка фізична праця	16	27,6	7	11,5*
виробничі шкідливості	0	0	24	39,3
без особливостей	24	41,4	12	19,7*
шкідливі звички:				
зловживання алкоголем	56	96,6	45	73,7**
тютюнопаління	26	44,8	40	65,6*
інші фактори:				
прийом медикаментів	19	32,8	39	64,0**
спадковість	0	0	12	19,7
алергійний анамнез	0	0	25	40,9

Примітка. * – p<0,05, ** – p<0,001 – вірогідність розходжень між показниками I та II груп

Серед факторів ризику, інтегральних для розвитку як ГЕРХ, так і ГЕРХ в сполученні з ХОЗЛ, були порушення режиму харчування та шкідливі звички. На відміну від I групи, для хворих II групи суттєве значення мали прийом медикаментів ($p < 0,001$), з яким можуть бути пов'язані алергійні реакції, що мали місце в анамнезі у 40,9 % хворих ($p < 0,001$), та спадковість ($p < 0,001$). У пацієнтів I групи в 2,4 раза частіше, ніж у II, визначалася асоціація ГЕРХ із тяжкою

фізичною працею ($p < 0,05$) та в 8,6 раза – з переїданням ($p < 0,05$). Не встановлено взаємозв'язку ГЕРХ із виробничими шкідливостями у 41,4 % хворих ($p < 0,005$).

Частота виявлення Нр у шлунковому слизі була практично однаковою у пацієнтів обох груп, хоча за швидким уреазним тестом мала тенденцію до збільшення у хворих I групи ($p > 0,05$) (табл. 5).

Таблиця 5

Частота виявлення *Helicobacter pylori* в обстежених хворих, за даними різних методів дослідження

Наявність <i>Helicobacter pylori</i>	I група, % (n=58)		II група % (n=61)	
	n	%	n	%
біохімічні методи (швидкий уреазний тест):				
усього	33	57,6	27	44,3
за даними ПЦР:				
усього:	45	77,6	52	85,2
відсутність Нр	13	22,4	9	14,8
CagA	20	44,4	15	28,8
VacA	10	22,2	16	30,8
CagA та VacA	7	15,6	21	40,4*
нетоксигенні штами	8	17,8	0	0
за даними цитологічного методу:				
відділи	тіло	анtrum	тіло	анtrum
усього:	20,2	88,8**	34,1	93,2**
1 ступінь	77,8	49,4	86,7	39,0
2 ступінь	22,2	38,0	13,3	56,1
3 ступінь	0	12,6	0	4,9

Примітки: 1 - * $p < 0,05$ – вірогідність розходжень між показниками I та II груп, 2 - ** $p < 0,0001$ – вірогідність розходжень між показниками антрального відділу та тіла шлунка

За даними ПЛР, інфікування СОШ токсигенними штамми Нр виявлено у більшості хворих обох груп. При цьому у пацієнтів I групи переважали токсигенні штами CagA, в той час як у хворих II групи – комбінація штамів CagA та VacA ($p < 0,05$).

У цитологічних мазках-відбитках біопсій СО тіла Ш гелікобактеріоз виявлено майже з однаковою частотою у хворих обох груп, переважно I ступеня вираженості обсіменіння.

Інфікування Нр-флорою антрального відділу Ш спостерігалось частіше в порівнянні з тілом Ш у 4,4 раза ($p < 0,0001$) у пацієнтів I групи та в 2,7 раза ($p < 0,0001$). – у II. Мікробне обсіменіння було більш вираженим у хворих II групи, ніж у I, та відповідало 2 ступеню ($41,4 \pm 3,2$ мікробних тіл у полі зору), у 4,9 % – 3 ($61,5 \pm 3,8$). У хворих I групи переважав 1 ступінь гелікобактерного заселення.

Таким чином, визначено особливості клінічних проявів та факторів ризику розвитку ГЕРХ, поєднаної з ХОЗЛ.

ВИСНОВКИ

1. Клінічна симптоматика ГЕРХ у поєднанні з ХОЗЛ характеризувалась нашаровуванням проявів обох захворювань, що погіршувало стан хворих із поєднаною патологією. У цих хворих клінічні прояви відрізнялися за локалізацією болю, зв'язком його з прийомом їжі. Прояви диспептичного синдрому, зокрема печія, у хворих із сполученням ГЕРХ та ХОЗЛ були більш вираженими та спостерігалися в 2,7 раза частіше, ніж у I групі ($p < 0,05$).

2. Серед факторів ризику, які мали найбільше значення у розвитку поєднаної патології, крім шкідливих звичок (зловживання алкоголем і тютюнопаління) та порушення режиму харчування, слід відзначити прийом медикаментів і виробничі шкідливості.

3. Незважаючи на те, що для хворих обох груп характерним було інфікування СОШ, переважно антрального його відділу, *Helicobacter pylori*, відмінною особливістю його генної структури при поєднанні ГЕРХ із ХОЗЛ була комбінація штамів CagA та VacA ($p < 0,05$), з більшим ступенем мікробного обсіменіння, ніж у хворих I групи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аруин Л.И. Апоптоз в механизме поражений желудка, обусловленных влиянием *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – Т. 9, № 2. – С. 26–29.
2. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. – К.: Интерфарма, 2000. – 175 с.
3. Ивашкин Т.В., Трухманов А.С. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. – М.: Триада-Х, 2000. – 178 с.
4. Мосійчук Л.М. Особливості макроскопічного стану органів езофагогастроуденальної зони у хворих на ГЕРХ, поєднану з хронічним бронхітом та пептичною виразкою // Гастроентерологія. – Дніпропетровськ, 2006.-Вип.37.-С.287-296.
5. Поширеність гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію / Вдовиченко В.І., Острогляд А.В., Купченко М.Г. та ін. // Укр. терапевт. журн. – 2006. - №2. – С.35-38.
6. Рощина Т.В. Супраэзофагеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. - №1. – С. 27-30.
7. Хронические обструктивные болезни легких: Федеральная программа / Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. та ін. // Media consilium/00/07/287.shtml Sunday, 17 – Sep – 2000 - 17:36:54 MSD.
8. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma control study / E.Ba-teman et.al. // Am. J.Respir. Crit Care Med. – 2004.
9. El-Serag H.B., Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans // Gastroenterology.— 1997.– Vol. 113.– P. 755-760.
10. Mullis K.B. The unusual origin of the Polymerase chain reaction // Sci. Am. – 1990. – N 3. – P. 36–43.



УДК 616.36-008.8+616.381-002:612.017:612.1]-06

В.В. Білокий,
Ю.Є.Роговий

**КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ
МІЖ ЧИННИКАМИ КЛІТИННОГО ТА
ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ЗА УМОВ ІІ
СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ЖОВЧНОГО
ПЕРИТОНІТУ**

*Буковинський державний медичний університет
кафедра хірургії та очних хвороб
(зав. – д.мед.н., проф. І.Ю.Полянський)
м. Чернівці*

Ключові слова: жовчний перитоніт, ІІ ступінь тяжкості, імунітет, кров, кореляційний аналіз

Key words: bile peritonitis, II severity degree, immunity, blood, correlation analysis

Резюме. *Анализ иммунологического исследования крови у 29 больных с острым калькулезным холециститом, осложненным местным перитонитом, показал, что II степень тяжести этого заболевания характеризуется интеграцией факторов клеточного и гуморального иммунитета, направленных на обеспечение защиты организма в условиях перехода стерильного в инфицированный желчный перитонит. Многофакторный регрессионный анализ выявил наличие корреляционных взаимосвязей между Е-РОК (Т-лимфоцитами), ЕАС-РОК (В-лимфоцитами), НСТ-тестом, иммуноглобулинами А, М, G в условиях развития II степени тяжести желчного перитонита. Эта стадия характеризуется началом формирования вторичного иммунного ответа, так как иммуноглобулины М снижаются с $4,46 \pm 0,110$ г/л до $3,16 \pm 0,062$ г/л ($p < 0,001$) в сравнении с первой степенью тяжести желчного перитонита, а иммуноглобулины G возрастают с $17,89 \pm 0,304$ г/л до $23,8 \pm 0,39$ г/л ($p < 0,001$).*

Summary. *Analysis of immunological blood examination in 29 patients with acute calculous cholecystitis complicated with local peritonitis showed that II degree of this disease severity is characterized by integration of the factors of cellular and humoral immunity directed at protective action of an organism during*

transformation from sterile bile peritonitis into infected sepsis. Multiple regression analysis revealed correlative interconnections between E-RFC (T-lymphocytes), EAC-RFC (B-lymphocytes), NBT-test, antibobies A, G, M in conditions of development of degree II of bile peritonitis severity. This stage is characterized by onset of formation of the secondary immune response, because antibodies M are decreasing from $4,46 \pm 0,110$ g/l to $3,16 \pm 0,062$ g/l ($p < 0,001$) as compared to the first degree of bile peritonitis, severity but antibodies G are increasing from $17,89 \pm 0,304$ g/l to $23,8 \pm 0,39$ g/l ($p < 0,001$).

Гострий калькульозний холецистит, ускладнений місцевим перитонітом, характеризується наявністю чотирьох ступенів тяжкості (I, II, III А, III Б, IV), які мають істотні відмінності щодо клініки, аналізу біохімічних досліджень крові, особливостей хірургічного лікування [2, 3, 10]. Розвиток II-го ступеня тяжкості жовчного перитоніту зумовлений застійними явищами у жовчному міхурі з порушенням якісного складу жовчних кислот, зниженням бактерицидних властивостей жовчі, що викликає її інфікування. Це призводить до більш істотного запального процесу в жовчному міхурі з розвитком флегмонозного чи гангренозного холециститу. При цьому виникає просякання в черевну порожнину гнійного і жовчного ексудату [4, 11, 12]. Такі зміни можуть супроводжуватися характерною перебудовою імунної системи з інтегративним взаємозалежним напруженням чинників клітинного та гуморального імунітету [1, 5, 9]. Водночас кореляційні залежності між чинниками клітинного та гуморального імунітету в патогенезі II ступеня тяжкості жовчного перитоніту вивчено недостатньо.

Мета дослідження - з'ясувати кореляційні залежності між чинниками клітинного та гумо-

рального імунітету за умов II ступеня тяжкості жовчного перитоніту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 29 хворих із гострим калькульозним холециститом, ускладненим жовчним перитонітом: з першим ступенем тяжкості перебігу цього захворювання – 19 хворих, з другим ступенем тяжкості - 20 пацієнтів. Визначали такі імунологічні показники крові: E – РУК (Т-лімфоцити), Ts (теофілінчутливі-лімфоцити), Th (теофілінрезистентні-лімфоцити), EAC – РУК (В-лімфоцити), імуноглобуліни А, М, G, НСТ-тест [5, 6, 7]. Статистичну обробку даних, включаючи кореляційний та багатофакторний регресійний аналіз, проводили за допомогою комп'ютерних програм “Statgrafics”, “Excel 7.0” та «Statistica».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження показали, що у хворих на гострий калькульозний холецистит, ускладнений місцевим перитонітом, за умов II ступеня розвитку цього захворювання виявлено зростання E – РУК (Т-лімфоцитів), Th (теофілінрезистентних лімфоцитів), EAC – РУК (В-лімфоцитів), імуноглобулінів А, G, НСТ-тесту за зниження імуноглобулінів М та Ts (теофілінчутливих лімфоцитів) (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика чинників клітинного і гуморального імунітету у хворих за умов II ступеня тяжкості жовчного перитоніту ($x \pm Sx$)

Показники	I ступінь тяжкості (n=19)	II ступінь тяжкості (n=20)
E – РУК (Т-лімфоцити),%	53,6±0,66	57,6±0,62 p < 0,001
Ts (теофілінчутливі лімфоцити), %	15,47±0,531	12,7±0,53 p < 0,001
Th (теофілінрезистентні лімфоцити), %	42,4±0,53	48,7±0,53 p < 0,001
EAC–РУК (В-лімфоцити),%	23,4±0,53	24,7±0,53
Ig A, г/л	1,73±0,039	2,47±0,053 p < 0,001
Ig M, г/л	4,46±0,110	3,16±0,062 p < 0,001
Ig G, г/л	17,89±0,304	23,8±0,39 p < 0,001
НСТ-тест, од.	28,31±0,397	34,7±0,53 p < 0,001

Примітка: p – достовірність відмінностей порівняно до I ступеня тяжкості перебігу жовчного перитоніту; n- кількість спостережень

За умов II ступеня тяжкості жовчного перитоніту Е-РУК (Т-лімфоцити) виявляли позитивні кореляційні залежності з Ts (теофілінчутливими лімфоцитами), Th (теофілінрезистентними лімфоцитами), ЕАС – РУК (В-лімфоцитами), імуноглобулінами А, М, G, НСТ-тестом (табл. 2). Ts (теофілінчутливі лімфоцити) виявляли позитивні кореляційні залежності з Th (теофілінрезистентними лімфоцитами), ЕАС – РУК (В-лімфоцитами), імуноглобулінами А, М, G, НСТ-тестом. Th (теофілінрезистентні лімфоцити) виявля-

ли позитивні кореляційні залежності з ЕАС – РУК (В-лімфоцитами), імуноглобулінами А, М, G, НСТ-тестом. ЕАС – РУК (В-лімфоцити) виявляли позитивні кореляційні залежності з імуноглобулінами А, М, G, НСТ-тестом. Імуноглобуліни А позитивно корелювали з імуноглобулінами М, G, НСТ-тестом. Імуноглобуліни М прямо-пропорційно корелювали з імуноглобулінами G, НСТ-тестом. Імуноглобуліни G позитивно корелювали з НСТ-тестом.

Таблиця 2

Коефіцієнти кореляції (r) між чинниками клітинного та гуморального імунітету у хворих за умов II ступеня тяжкості жовчного перитоніту (n=20)

	Е-РУК	Ts	Th	ЕАС-РУК	IgA	IgM	IgG	НСТ-тест
Е-РУК		0,989 p<0,001	0,989 p<0,001	0,989 p<0,001	0,989 p<0,001	1,000 p<0,001	0,963 p<0,001	0,989 p<0,001
Ts			1,000 p<0,001	1,000 p<0,001	1,000 p<0,001	0,989 p<0,001	0,984 p<0,001	1,000 p<0,02
Th				1,000 p<0,001	1,000 p<0,001	0,989 p<0,001	0,984 p<0,001	1,000 p<0,001
ЕАС-РУК					1,000 p<0,001	0,989 p<0,001	0,984 p<0,001	1,000 p<0,05
IgA						0,989 p<0,001	0,984 p<0,001	1,000 p<0,02
IgM							0,963 p<0,001	0,989 p<0,01
IgG								0,988 p<0,001
НСТ-тест								

Примітка: Е-РУК - Т-лімфоцити, Ts – теофілінчутливі лімфоцити, Th – теофілінрезистентні лімфоцити, ЕАС-РУК- В – лімфоцити, IgA - імуноглобуліни А, IgM- імуноглобуліни М, IgG- імуноглобуліни G, НСТ –тест – тест із нітротетразолієвим синім, n- число спостережень, p – достовірність кореляційного зв'язку

На рис. 1 представлена діаграма багатофакторного регресійного аналізу між імуноглобулінами А, М, G за умов II ступеня тяжкості розвитку жовчного перитоніту. На рис. 2 пред-

ставлена діаграма багатофакторного регресійного аналізу між Е-РУК (Т-лімфоцитами), ЕАС-РУК (В-лімфоцитами), НСТ-тестом.

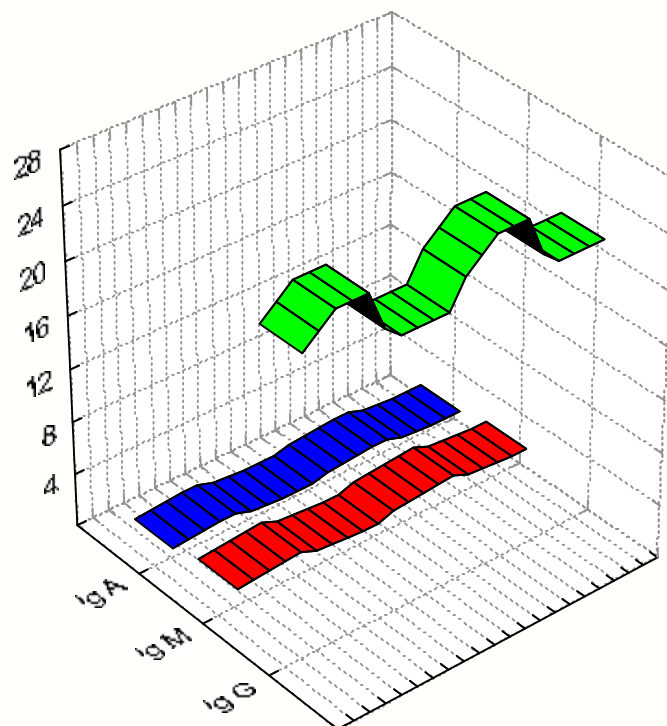
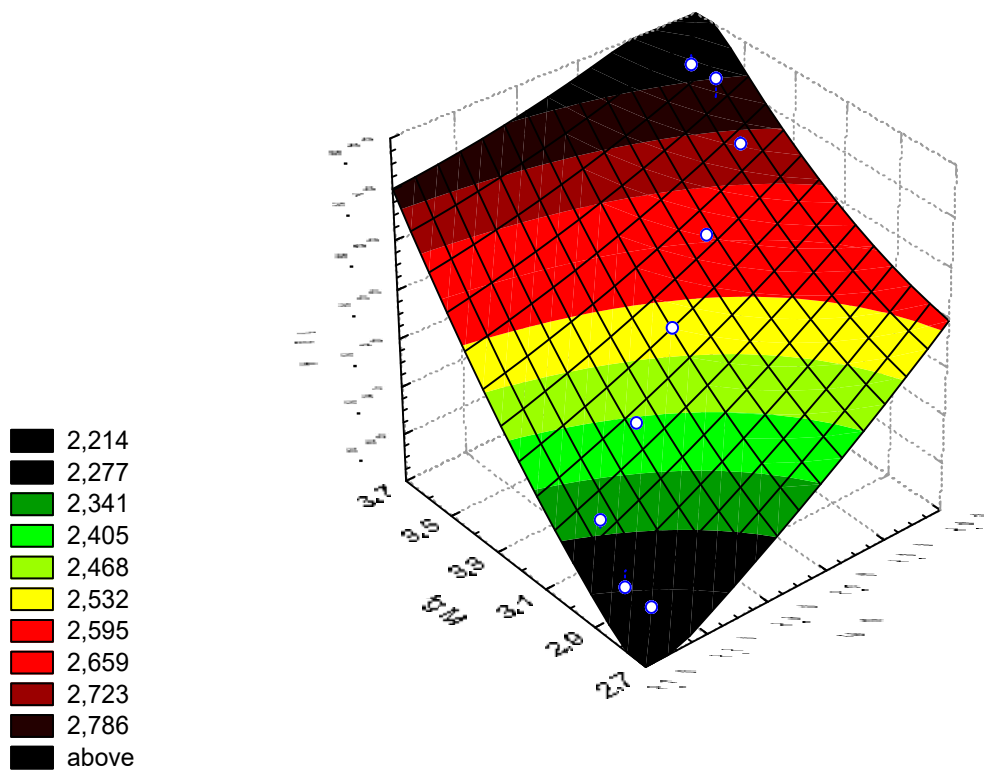


Рис. 1. Діаграма багатфакторного регресійного аналізу достовірних взаємозв'язків між концентраціями імуноглобулінів М, G, А (г/л) плазми крові за умов II ступеня тяжкості жовчного перитоніту

Розвиток II ступеня тяжкості жовчного перитоніту зумовлений застійними явищами у жовч-

ному міхурі з порушенням якісного складу жовчних кислот, зниженням бактерицидних власти-

востей жовчі, що викликає інфікування жовчі такими мікроорганізмами, як кишечна паличка, стафілококи, ентерококи, протей, клостридії. Це, ймовірно, призводить до більш істотного запального процесу в жовчному міхурі з розвитком флегмонозного чи гангренозного холециститу. При цьому виникає просякання в черевну порожнину гнійного і жовчного ексудату. За цих умов настає початок розвитку вторинної імунної відповіді [8], оскільки імуноглобуліни М зазна-

ють зниження порівняно з I ступенем тяжкості, а імуноглобуліни G зростають.

Тотальні позитивні кореляційні залежності між показниками клітинного та гуморального імунітету за умов II ступеня тяжкості жовчного перитоніту зумовлені наявністю універсальної інтеграції чинників клітинного та гуморального імунітету за умов переходу стерильного жовчного перитоніту в інфікований сепсис.

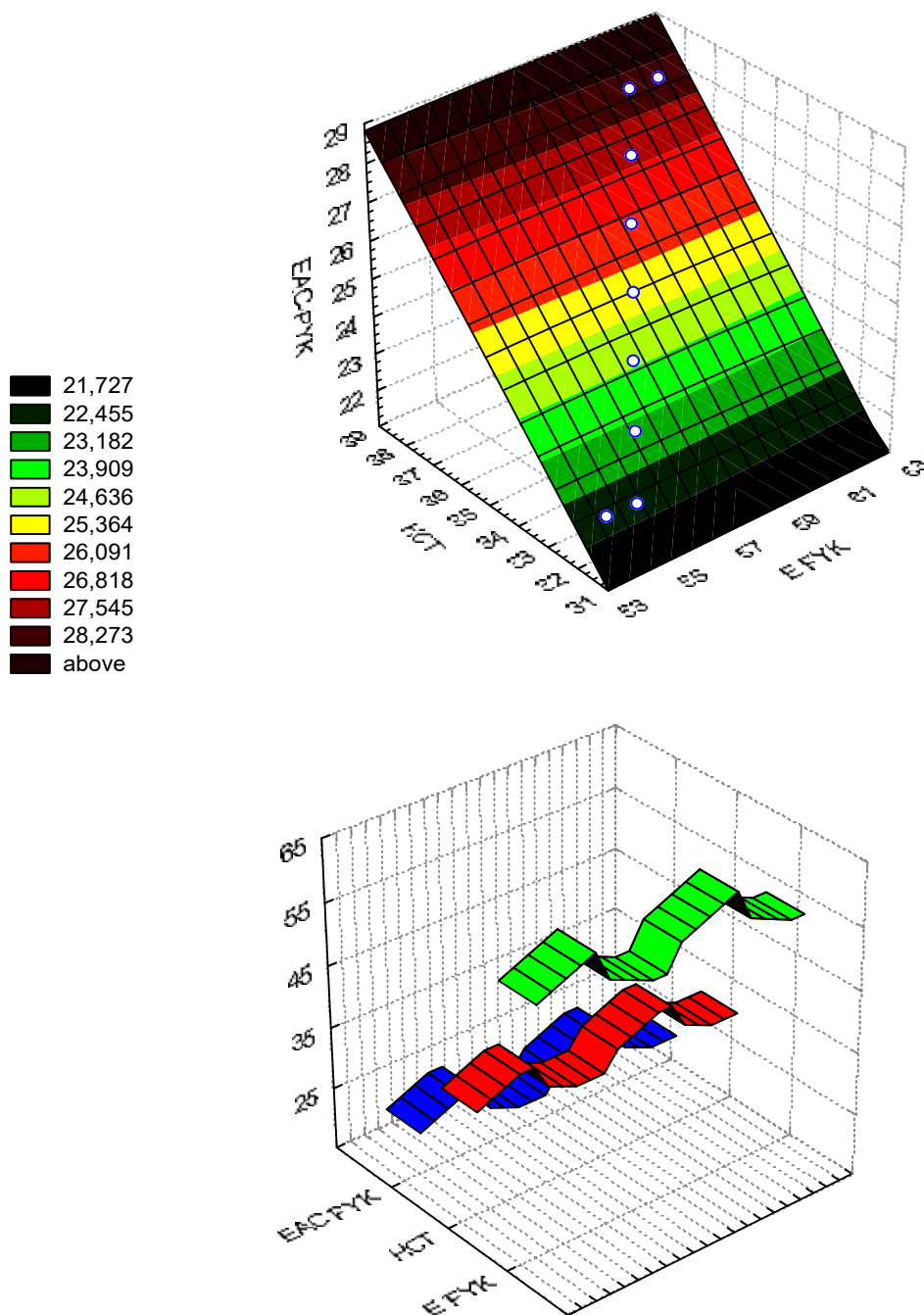


Рис. 2. Діаграма багатофакторного регресійного аналізу достовірних взаємозв'язків між Е-РУК (Т-лімфоцитами) %, НСТ- тестом, ЕАС-РУК (В-лімфоцитами) % крові за умов II ступеня тяжкості жовчного перитоніту

ВИСНОВКИ

1. Аналіз імунологічного дослідження крові у хворих на гострий калькульозний холецистит, ускладнений місцевим перитонітом, показав, що II ступінь тяжкості цього захворювання характеризується інтеграцією чинників клітинного та гуморального імунітету, направлених на забезпечення захисту організму за умов переходу стерильного в інфікований жовчний перитоніт.

2. Багатофакторний регресійний аналіз виявив

наявність кореляційних взаємозв'язків між Е-РУК (Т-лімфоцитами), ЕАС – РУК (В-лімфоцитами), НСТ-тестом, імуноглобулінами А, М, G за умов II ступеня тяжкості розвитку жовчного перитоніту.

Обґрунтованою є перспектива подальших досліджень щодо з'ясування нових кореляційних залежностей показників біохімічного та імунологічного дослідження крові залежно від ступеня тяжкості перебігу жовчного перитоніту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Білоокий В.В., Роговий Ю.С. Роль ушкодження кишечника у патогенезі розлитого жовчного перитоніту // Шпитальна хірургія.-2004.- № 4.- С. 121-124.

2. Білоокий В.В., Роговий Ю.С., Пішак В.П. Патогенетичне обґрунтування тяжкості перебігу жовчного перитоніту // Буковин. мед. вісн.-2004.- Т.8, №1.- С. 156-159.

3. Мільков Б.О., Білоокий В.В. Біліарний перитоніт.-Чернівці: Прут, 2003.- 151 с.

4. Мільков Б.О., Бочаров А.В., Білоокий В.В. Класифікація жовчного перитоніту // Клініч. хірургія.-2000.- № 4.- С. 17- 19.

5. Місцевий імунітет травного тракту / Стасенко А.А., Сасенко В.Ф., Діброва Ю.А. та ін. – К.: Три крапки, 2005.-200 с.

6. Основы иммунопатологии / Мыслицкий В.Ф.,

Пишак В.П., Ткачук С.С., Филиппова Л.О. – Черновцы: Медакадемия, 2002. – 195 с.

7. Шифман Ф.Д. Патопфизиология крови.-М.; СПб.: Бином, Невский Диалект, 2000.-448 с.

8. Якобисяк М. Імунологія/Пер. з польської за ред. В.В.Чоп'як.-Вінниця: Нова кн., 2004.- 672 с.

9. Lilly J.R., Weintraub W.H., Altman R.P. Spontaneous perforation of the extrahepatic bile ducts and bile peritonitis in infancy // Surgery.-2002.-Vol. 75, N 664.- P. 542-550.

10. Mc Carthy J., Picazo J. Bile peritonitis: Diagnosis and course // J. Surgery.-2003. – Vol. 116, N 664.- P. 341-348.

11. Mentzer S.H. Bile peritonitis // Arch. Surgery. – 2002. – Vol. 29, N 227.- P. 248-252.

12. Wangenstein O.H. On the significance of the escape of sterile bile into the peritoneal cavity//Ann. Surgery.-2001. – Vol. 84, N 691.- P. 835-841.



УДК 616.2-002.1-018.73:612.2:796.071:797.21]-07

В.В. Фетісова

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ВИСОКОКВАЛІФІКОВАНИХ ПЛАВЦІВ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНИХ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Запорізький обласний лікарсько-фізкультурний диспансер
(гол. лікар – В.І. Марусенко)

Ключові слова: плавці, гострі респіраторні захворювання, зовнішнє дихання, спірографічні показники

Key words: swimmers, acute respiratory diseases, external respiration, spirometry parameters.

Резюме. В данній статтє на основє собственных врачєбных исследований и анализа последних публикаций дана количественная и качественная оценка функционального состояния дыхательной системы у 67 высококвалифицированных пловцов после перенесенных острых респираторных заболеваний. Обследования проводились на современном многофункциональном аппарате «Кардио+». При анализе полученных спирографических показателей было выявлено, что у большинства спортсменов они находились в пределах должных величин. Резкого снижения показателей не наблюдалось ни у одного спортсмена. Это обусловлено высоким уровнем функционального состояния системы

дыхания у пловцов. Полученные нами показатели с умеренным и значительным снижением от должных величин, на наш взгляд, являются следствием перенесенных острых респираторных заболеваний. С целью выбора рационального тренировочного режима рекомендуется проводить повторные обследования системы внешнего дыхания у пловцов. Изученные спирографические показатели являются важной составляющей всестороннего обследования пловцов и в достаточной мере отображают степень тренированности, а также функциональные возможности организма, которые могут быть применены в практике врачебного контроля и тренерской работы.

Summary. In the article on the basis of our own medical researches and the analysis of the last publications it is given quantitative and quality estimation of functional condition of respiratory system after the acute respiratory diseases of 67 highlyskilled swimmers. Inspections were done on the modern multipurpose device « Cardio+ ». Analysing obtained spirometry parameters it was revealed, that in the majority of sportsmen the ones were within the limits of due sizes. Sharp decrease in parameters was not observed in any sportsman. This is due to a high level of a functional condition of respiratory system in swimmers. The obtained parameters with moderate and significant decrease from the due sizes, to our opinion, is the consequence of acute respiratory diseases. With the purpose to choose a rational training routine regimen it is recommended to perform repeated inspections of external breathing system in swimmers. Investigated spirometry parameters are the important component of all-round inspection of swimmers and in a sufficient measure display a training degree, as well as functional possibilities of organism; they may be applied in medical control practice and trainer's work.

Відомо, що заняття плаванням благотворно впливають на розвиток апарату зовнішнього дихання. Це зумовлено впливом плавання як циклічного виду спорту, що викликає значне напруження кардіореспіраторної системи, та умовами водного середовища, які утруднюють діяльність апарату зовнішнього дихання [6]. З іншого боку, високий рівень розвитку апарату зовнішнього дихання у плавців та контроль дихання під час плавання полегшує роботу апарату кровообігу, зумовлює оптимальну величину газообміну при плаванні та є фактором, який сприяє досягненню високих спортивних результатів [2,3]. Тому стан показників зовнішнього дихання в істотній мірі визначає ступінь тренуваності й адекватності фізичного навантаження у плавців [1,11].

Наші попередні дослідження [5] показали, що в різні роки на одного плавця припадає в середньому 2,5-2,7 випадка гострих респіраторних захворювань (ГРЗ), а частота випадків ГРЗ на 100 плавців становить 251-266. З клінічної медицини відомо, що ГРЗ суттєво впливають на показники зовнішнього дихання хворих [12]. Можна було б передбачити, що це стосується і спортсменів-плавців. Але в літературі ми не знайшли публікацій з оцінки стану зовнішнього дихання висококваліфікованих плавців після перенесених гострих респіраторних захворювань. Частково це знайшло відображення лише в роботах О. В. Пешкової [8], яка зазначила, що недооцінка наслідків ГРЗ у спортсменів, спроби

перенести захворювання “на ногах” призводять до розвитку тяжких ускладнень з боку серцево-судинної, дихальної та нервової систем внаслідок розвитку вірусного чи бактеріального токсикозу. Але автор не обстежувала висококваліфікованих плавців, коли після перенесеного ГРЗ лікарі дозволили їм відвідувати спортивні тренування. Проте наш досвід показує, що саме цей період є дуже відповідальним.

Враховуючи викладене вище та зважаючи на те, що провідне місце у структурі захворюваності плавців займають гострі респіраторні захворювання [4], ми акцентували увагу на вивченні спирографічних показників у плавців високої кваліфікації після перенесених ГРЗ.

Мета дослідження: надати кількісну оцінку спирографічних показників спортсменів-плавців високої кваліфікації після перенесених гострих респіраторних захворювань для врахування в практиці лікарського контролю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

На базі Запорізького обласного лікарсько-фізкультурного диспансеру у період із вересня 2003 по грудень 2005 року було обстежено 67 спортсменів-плавців віком від 12 до 33 років, в т.ч. 36 чоловіків і 31 жінка. Серед них було заслужених майстрів спорту - 1, майстрів спорту міжнародного класу - 1, майстрів спорту - 7, кандидатів у майстри спорту - 8, спортсменів першого дорослого розряду - 50.

Спірографічні показники плавців після ГРЗ (М ± m, %)

Спірографічні показники	Загальні (n = 67)	Стать		Статистичні показники	
		жінки (n = 31)	чоловіки (n = 36)	t	p
ЖЄЛ, л	3,71 ± 0,12	3,50 ± 0,11	3,89 ± 0,18	1,85	>0,05
% від норми	101,37 ± 1,55	104,24 ± 2,61	98,91 ± 1,82	1,67	>0,05
РОВд, л	2,11 ± 0,13	2,00 ± 0,14	2,21 ± 0,18	0,96	>0,05
% від норми	117,77 ± 4,03	121,88 ± 6,81	114,24 ± 4,42	0,94	>0,05
РОВид, л	0,85 ± 0,04	0,82 ± 0,05	0,87 ± 0,06	0,67	>0,05
% від норми	79,68 ± 3,28	82,55 ± 5,17	77,2 ± 3,74	0,84	>0,05
МВЛ, л	116,14 ± 3,21	112,81 ± 3,19	119,02 ± 4,70	1,09	>0,05
% від норми	91,00 ± 1,84	98,06 ± 2,77	84,92 ± 2,25	3,68	<0,01
ФЖЄЛ, л	3,61 ± 0,11	3,42 ± 0,09	3,78 ± 0,17	1,88	>0,05
% від норми	99,58 ± 1,62	103,18 ± 2,73	96,47 ± 1,93	2,01	<0,05
ФЖЄЛвд, л	3,67 ± 0,13	3,44 ± 0,09	3,86 ± 0,19	1,97	>0,05
% від норми	100,82 ± 1,53	103,59 ± 2,59	98,43 ± 2,01	1,57	>0,05
ОФВ1, л	3,10 ± 0,09	2,98 ± 0,08	3,2 ± 0,14	1,38	>0,05
% від норми	98,87 ± 1,78	102,77 ± 3,01	95,52 ± 1,91	2,03	<0,05
ОФВ1%, %	86,35 ± 1,13	87,53 ± 1,82	85,33 ± 1,40	0,96	>0,05
% від норми	99,28 ± 1,28	100,53 ± 2,01	98,2 ± 1,62	0,90	>0,05
ІТ, %	85,04 ± 1,10	86,84 ± 1,82	83,5 ± 1,42	1,45	>0,05
% від норми	97,75 ± 1,23	99,69 ± 2,01	96,08 ± 1,58	1,41	>0,05
СОШ25-75, л	3,74 ± 0,14	3,68 ± 0,24	3,8 ± 0,19	0,37	>0,05
% від норми	104,17 ± 4,09	107,07 ± 6,91	101,68 ± 3,56	0,69	>0,05
ПОШ, л/с	6,43 ± 0,20	6,26 ± 0,21	6,57 ± 0,30	0,86	>0,05
% від норми	96,13 ± 2,52	101,17 ± 4,26	91,8 ± 2,52	1,89	>0,05
МОШ25, л/с	5,17 ± 0,16	5,19 ± 0,25	5,15 ± 0,23	0,11	>0,05
% від норми	85,58 ± 3,02	90,61 ± 5,10	81,24 ± 2,46	1,65	>0,05
МОШ50, л/с	4,15 ± 0,14	4,04 ± 0,19	4,25 ± 0,21	0,73	>0,05
% від норми	103,09 ± 3,47	104,03 ± 5,85	102,29 ± 4,36	0,24	>0,05
МОШ75, л/с	2,27 ± 0,18	2,07 ± 0,16	2,44 ± 0,24	1,26	>0,05
% від норми	99,86 ± 5,11	100,12 ± 6,85	99,64 ± 7,60	0,05	>0,05
ЧДР, раз/хв	17,33 ± 0,56	15,99 ± 0,78	18,49 ± 0,68	2,42	<0,05

Примітка: р – достовірність різниці при порівнянні за статтю

Усі обстежені плавці перенесли ГРЗ, закінчили медичну реабілітацію та були допущені до тренувань. Дослідження респіраторної системи проводилися на багатофункціональному апараті "Кардіо+" в першій половині дня. Тести проводилися декілька разів до отримання не менше трьох співпадаючих результатів. Вибрався найкращий результат. Обстеження системи дихання склалися із наступних показників: 1) показник віку, зросту, ваги й статі; 2) частота дихальних рухів (ЧДР); 3) життєва ємність легенів (ЖЄЛ), л; 4) резервний об'єм вдиху (РОВд), л; 5) резервний об'єм видиху (РОВид), л; 6) максимальний об'єм повітря, який може бути провентильований за 1 хвилину (МВЛ), л; 7) форсована ЖЄЛ (ФЖЄЛ), л; 8) форсована ЖЄЛ вдиху (ФЖЄЛвд), л; 9) обсяг форсованого видиху за 1-у секунду (ОФВ1), л; 10) співвідношення між ОФВ1 і ФЖЄЛ (ОФВ1%), %; 11) співвідношення між ОФВ1 й ЖЄЛ за індексом Тифно (ІТ), %; 12) середня об'ємна швидкість між 25 й 75% ФЖЄЛ (СОШ25-75), л/с; 13) пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШ), л/с; 14) максимальна об'ємна швидкість у момент видиху 25% ФЖЄЛ (МОШ25), л/с; 15) максимальна об'ємна швидкість у момент видиху 50% ФЖЄЛ (МОШ50), л/с; 16) максимальна об'ємна швидкість у момент видиху 75% ФЖЄЛ (МОШ75), л/с.

Отримані результати були оброблені статистично. Розраховували середнє (М), відсоток (Р) та їх стандартну помилку (m). Достовірність різниці (р) оцінювали за критерієм Стьюдента (t) [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що всі показники легеневої вентиляції мінливі, залежать від статі, віку, ваги, зросту, положення тіла, стану нервової системи. Тому для правильної оцінки функціонального стану органів дихання абсолютне значення того чи іншого показника є недостатнім. Враховуючи це, ми порівнювали одержані показники із відповідними величинами у здорової людини того ж віку, зросту, ваги та статі.

Таке співвідношення виражали у відсотках. За нижню межу норми для ЖЄЛ, РОВд, РОВид, МВЛ, ФЖЄЛ, ФЖЄЛвд, ОФВ1, ОФВ1%, та ІТ ми приймали 80 % від належних величин. Зниження цих показників до 79-60 % від належних величин розцінювали як помірне, 59-40 % – як значне, 39% та нижче – як різке. За нижню межу норми показників потоку: ПОШ, СОШ25-75, МОШ25, МОШ50 та МОШ75, приймали 60 % від належних величин. Зниження показників до

59-40 % від належних величин розцінювали як помірне, 39-30 % – як значне, 29% та нижче - як різке [9].

При загальній оцінці (табл.1) найбільш високими були показники РОВд ($117,77 \pm 4,03$ %), а самими низькими – РОВид ($79,68 \pm 3,28$ %). Ми пояснюємо це наявністю лабільної обструкції дрібних дихальних шляхів, на що звертають увагу й інші дослідники [7]. Крім того, у порівнянні з РОВд достовірно нижчими були величини й інших спірографічних показників. Особливо це стосується МОШ25, МВЛ, ПОШ.

З аналізу отриманих показників функції зовнішнього дихання видно, що в середньому більшість із них як у жінок, так і у чоловіків перебувала в межах норми. Винятком були РОВид, який становив у чоловіків $77,2 \pm 3,74$ %, а також дещо завищена частота дихання. Це можна пояснити тим, що до хвороби обстежені мали високі функціональні резерви як плавці.

При аналізі спірографічних показників плавців у залежності від статі виявилось, що відносні показники МВЛ та ОФВ1 достовірно вищі у жінок ($p < 0,01$ та $< 0,05$), а ЧДР більше у чоловіків ($p < 0,05$). Інші показники не мали статистично достовірної різниці (табл.1). На наш погляд, ця різниця пов'язана з різною динамікою дозрівання морфофункціональних показників у дівчат та юнаків [2].

Порівняння, які були проведені з урахуванням віку та спортивної кваліфікації, не мали статистично достовірної різниці.

Крім того, ми провели аналіз показників спірограми в залежності від міри їх зниження (табл.2 і 3). Різкого зниження показників не визначалося у жодного спортсмена. Звертає на себе увагу помірне зниження РОВид, яке спостерігалось у 17 (25 ± 5 %) спортсменів, серед яких було 11 (31 ± 8 %) чоловіків та 6 (19 ± 7 %) жінок. Значне зниження цього показника було у 16 (24 ± 5 %) спортсменів, серед них 8 (22 ± 8 %) чоловіків, та 8 (26 ± 8 %) жінок. Середній показник МВЛ становив $116,14 \pm 3,21$ л ($91,00 \pm 1,84$ %). Помірне зниження спостерігалось у 17 (25 ± 5 %) спортсменів, серед них 14 (39 ± 8 %) чоловіків та 3 (10 ± 5 %) жінки. Значне зниження цього показника було у 1 чоловіка. Визначення МВЛ є дуже обтяжливим для обстежуваних фізично, а що стосується діагностичної цінності, то цей показник в першу чергу дозволяє оцінити ступінь тренуваності організму [9].

Стан спірографічних показників плавців чоловічої статі після ГРЗ

(абс., $P \pm m$, %)

Показники	Стан показників у порівнянні з належними величинами		
	в межах належних величин	помірне зниження	значне зниження
ЖЄЛ	34 (94 ± 4)	2 (6 ± 4)***	0 (0 ± 3)***
РОВд	34 (94 ± 4)	1 (3 ± 3)***	1 (3 ± 3)***
РОВид	17 (47 ± 8)	11 (31 ± 8)	8 (22 ± 7)*
МВЛ	21 (58 ± 8)	14 (39 ± 8)	1 (3 ± 3)***
ФЖЄЛ	31 (86 ± 6)	5 (14 ± 6)***	0 (0 ± 3)***
ФЖЄЛвд	35 (97 ± 3)	1 (3 ± 3)***	0 (0 ± 3)***
ОФВ1	30 (83 ± 6)	6 (17 ± 6)***	0 (0 ± 3)***
ОФВ1%	35 (97 ± 3)	1 (3 ± 3)***	0 (0 ± 3)***
ІТ	34 (94 ± 4)	2 (6 ± 4)***	0 (0 ± 3)***
СОШ25-75	33 (92 ± 5)	3 (8 ± 5)***	0 (0 ± 3)***
ПОШ	35 (97 ± 3)	1 (3 ± 3)***	0 (0 ± 3)***
МОШ25	33 (92 ± 5)	3 (8 ± 5)***	0 (0 ± 3)***
МОШ50	33 (92 ± 5)	3 (8 ± 5)***	0 (0 ± 3)***
МОШ75	32 (89 ± 5)	1 (3 ± 3)***	3 (8 ± 5)***

Примітка: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ при порівнянні з плавцями, у яких були показники в межах належних величин

Обстеження дозволило встановити і стан швидкісних показників, що має найбільшу цінність у діагностиці початкових порушень бронхіальної прохідності. Насамперед слід зазначити відсутність значного зниження від належних величин показників ОФВ1, ОФВ1% та ІТ, що

вказує на відсутність хронічного бронхіту та обструктивних захворювань легенів [12]. Виняток склав один випадок (ОФВ1 - 56,28 % від норми), в якому спортсменка хворіла на бронхіальну астму.

Стан спірографічних показників плавців жіночої статі після ГРЗ

(абс., $P \pm m$, %)

Показникі	Стан показників у порівнянні з належними величинами		
	в межах належних величин	помірне зниження	значне зниження
ЖЄЛ	30 (97 ± 3)	1 (3 ± 3) ^{***}	0 (0 + 3) ^{***}
РОвд	30 (97 ± 3)	0 (0 + 3) ^{***}	1 (3 ± 3) ^{***}
РОвид	17 (55 ± 9)	6 (19 ± 7) ^{**}	8 (26 ± 8) [*]
МВЛ	28 (91 ± 5)	3 (10 ± 5) ^{***}	0 (0 + 3) ^{***}
ФЖЄЛ	29 (93 ± 5)	2 (6 ± 5) ^{***}	0 (0 + 3) ^{***}
ФЖЄЛвд	30 (97 ± 3)	1 (3 ± 3) ^{***}	0 (0 + 3) ^{***}
ОФВ1	26 (84 ± 7)	4 (13 ± 6) ^{***}	1 (3 ± 3) ^{***}
ОФВ1%	29 (93 ± 5)	2 (6 ± 5) ^{***}	0 (0 + 3) ^{***}
ІТ	29 (93 ± 5)	2 (6 ± 5) ^{***}	0 (0 + 3) ^{***}
СОШ25-75	28 (91 ± 5)	3 (10 ± 5) ^{***}	0 (0 + 3) ^{***}
ПОШ	30 (97 ± 3)	1 (3 ± 3) ^{***}	0 (0 + 3) ^{***}
МОШ25	28 (91 ± 5)	3 (10 ± 5) ^{***}	0 (0 + 3) ^{***}
МОШ50	27 (87 ± 6)	4 (10 ± 5) ^{***}	0 (0 + 3) ^{***}
МОШ75	27 (87 ± 6)	1 (3 ± 3) ^{***}	3 (10 ± 5) ^{***}

Примітка: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$ при порівнянні з плавцями, у яких були показники в межах належних величин

Отримані нами результати з помірним та значним зниженням окремих показників у порівнянні з належними величинами, на наш погляд, є наслідком перенесених ГРЗ та мають бути враховані в динаміці з метою вибору раціонального тренувального режиму у плавців після ГРЗ.

ВИСНОВКИ

1. Проведене обстеження виявило, що висококваліфіковані плавці, незважаючи на перенесені гострі респіраторні захворювання, мають високий рівень розвитку функціональних можливос-

тей з боку респіраторної системи. Це зумовлено спрямованістю тренувального процесу, в якому найбільша частина тренувальних вправ має аеробний та аеробно-анаеробний характер.

2. Спірографічний метод дослідження та визначені показники є важливою складовою всебічного обстеження плавців та в достатній мірі відображають ступінь тренуваності, а також функціональні можливості організму плавців, що може бути застосовано в практиці лікарського контролю та тренерської роботи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Булгакова Н.Ж., Соломатин В.Р., Журавик А. Срочный тренировочный эффект и систематизация специальных тренировочных упражнений в зависимости от уровня развития аэробных и анаэробных возможностей пловцов высокого класса // Теория и практика физ. культуры. – 1996. - № 1. – С. 37-39.
2. Булгакова Н.Ж., Чеботарева И.В. Оценка физического развития и двигательной подготовленности пловцов и школьников 11-16 лет, не занимающихся спортивным плаванием // Физическая культура: воспитание, образование, тренировка. – 1996. – № 1. – С. 49-52.
3. Ганчар И.Л. Методика преподавания плавания: технология обучения и совершенствования. - Одесса: Друк, 2006. – 94с.
4. Гладков В.Н. Заболеваемость пловцов // Плавание: Весна 1998: Информ.-метод. сб. № 2. – М., 1998. – С. 33-40
5. Клапчук В.В., Фетісова В.В. Обґрунтування методики відновлювальних тренувань на велоергометрі висококваліфікованих плавців після гострих респіраторних захворювань // Мед. перспективи. – 2005. –Т. X, № 1. – С. 95-99.
6. Научное обеспечение подготовки пловцов / Под ред. Т.М. Абсалямова и Т.С. Тимаковой. – М.: Физкультура и спорт, 1983. – 145с.
7. Опарина О.Н. Изменение показателей внешнего дыхания при адаптации к физической нагрузке // Теория и практика физ. культуры. – 2003. - № 3. – С. 56-57.
8. Пешкова О.В. Клініко-функціональне обґрунтування реабілітаційних рухових режимів і принципів їх побудови у тренуваних і нетренуваних осіб після гострих респіраторних захворювань: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Дніпропетр. держ. мед. академія. – Дніпропетровськ, 1996. – 23 с.
9. Руководство по клинической физиологии дыхания / Под ред. Л.Л. Шика и Н.Н. Канаева. – М.: Медицина, 1980. – 374 с.
10. Стенон Гланц. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. Ю.А. Данилова; Под ред. Н.Е. Бузикашвили и Д.В. Самойлова. – М.: Практика, 1999. – 602с.
11. Уилмор Дж.Х., Костилл Д.Л. Физиология спорта и двигательной активности – К.: Олимп. лит., 1997. – 174с.
12. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких / Под ред. А. Н. Кокосова. – СПб.: Лань, 2002. – 288 с.



УДК 616.24:618.19]-006-08:615.27:577.245

*І.М. Бондаренко**,
*В.А. Коссе**,
*О.А. Суховерша***,
*В.Ф. Завізіон**

*Дніпропетровська державна медична академія**
*Дніпропетровський Національний Університет***

Ключові слова: *α-інтерферон, лікування, рак, легені, молочна залоза*

Key words: *α-interferon, treatment, cancer, lungs, mammary gland*

РОЛЬ α -ІНТЕРФЕРОНУ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ РАКУ ЛЕГЕНІ ТА МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. Представлен обзор литературы по использованию интерферона (ИФН) в биотерапии рака легкого (РЛ) и рака молочной железы (РМЖ). Продемонстрировано его иммуномодулирующее, проапоптотическое и антиметастатическое действие. Обоснована целесообразность использования ИФН в комплексном лечении больных РЛ и РМЖ, что позволит повысить эффективность терапии и улучшить показатели долговременной выживаемости больных.

Summary. Literature review of interferon (IFN) use in biotherapy of lung cancer (LC) and breast cancer (BC) is presented. Immunomodulating, proapoptotic and antimetastatic action of IFN is demonstrated. The advisability of IFN use in combined treatment of LC and BC which will allow to increase therapy efficacy and to improve results of a long-term survival of these patients is justified.

Комплексна та комбінована терапія в останні десятиліття є головним методом лікування раку легенів (РЛ) та молочної залози (РМЗ). Через значну кількість уперше виявлених хворих із

місцево поширеними та за давніми стадіями лікувальний потенціал радикального хірургічного лікування (як єдиного методу) є перспективним лише приблизно у третини всіх

хворих. На сучасному етапі стандартним методом терапії більшості хворих на РЛ та РМЗ є різноманітні варіанти комплексного лікування, які включають у різних поєднаннях хірургічне втручання, хіміо-, променеви або хіміо-променеви терапії, що проводяться як в до-, так і в післяопераційному періоді.

Незважаючи на впровадження численних методів діагностики та терапії, використання сучасних протипухлинних препаратів (ППП) та схем застосування, результати лікування залишаються незадовільними: насамперед через низький рівень безпосередньої “відповіді” пухлин на хімотерапію, високий рівень місцевого рецидивування, низьку тривалість безрецидивного періоду та довготривалої виживаності. Існуючі результати лікування частково можна пояснити особливостями біології пухлин, системним характером процесу вже на ранніх стадіях захворювання, неврахуванням індивідуальної чутливості пухлини до конкретних протипухлинних препаратів та стандартними схемами їх призначення. Очевидно, що саме біологічні особливості пухлини визначають різну чутливість до хімотерапії [1, 8].

В останні роки інтенсивно розвивається біотерапія злоякісних пухлин, що ґрунтується на сучасних досягненнях біології, генної інженерії та фундаментальної імунології [2, 3, 4]. У клінічних дослідженнях вивчаються різноманітні цитокіни (інтерлейкін, інтерферони (ІФН), моноклональні антитіла), синтетичні та біологічні імуномодулятори, вакцини, застосування яких дозволяє змінювати біологічну реакцію організму на пухлину [18, 20].

Дослідження антиканцерогенних властивостей α -ІФН було започатковане роботами Воронової А.Л. [6] у 1971 році. В останні роки була підтверджена участь ІФН у формуванні протипухлинної резистентності організму [8]. ІФН – активні імуномодулятори, які впливають на процеси диференціації і функціональну активність ефекторних клітин імунної відповіді. ІФН посилюють експресію рецепторів (FeR, ConAR до гормонів, цитокінів та ін.), антигенів (HLA I, II, b2, мікроглобулін, ембріональний раковий антиген та ін.), активують Т-хелпери та цитотоксичні Т-лімфоцити, макрофаги, натуральні кілери, які відіграють важливу роль у системі імунної відповіді на пухлину [12, 16, 17]. ІФН за своєю природою належать до тканинних гормонів, володіють поліпотентною дією: індують резистентність клітин до широкого спектру вірусів, інгібують клітинний поділ, модифікують поверхневі властивості нормальних

і пухлинних клітин, клітинний фенотип, призводячи до реверсії трансформації і зниження онкогенності пухлинних клітин [15]. ІФН змінюють взаємовідношення клітин між собою та з різними біологічними субстанціями: антитілами, цитокінами, гормонами, ростовими факторами тощо. ІФН обмежують генетичну нестабільність у популяції пухлинних клітин та запобігають тим самим процесу формування і селекції клітин із високим метастатичним потенціалом і здатністю “ухилитися” від імунного нагляду і від пошкоджуючої дії ППП та інших факторів [24, 26].

ІФН розглядаються як негативні ростові фактори та антагоністи позитивних ростових факторів, що ініціюють та підтримують клітинну проліферацію. Є дані щодо антимуґагенної дії ІФН, їх здатності стимулювати продукцію ендогенного ІФН Т-лімфоцитами та ін. Антипроліферативна дія ІФН залежить від чутливості до нього певних клітин, ступеня диференціації останніх, експресії рецепторів до ІФН на клітинних мембранах і та. ін. [8].

ІФН підвищують ефективність імунного розпізнавання антигенами, посилюють фагоцитарну та цитолітичну функцію, які направлені на знищення збудника або антигенно змінених клітин [13].

Роль ІФН як інгібітора на стадії ініціації пухлинного процесу пов’язана з його участю в регуляції експресії онкогенів та інших учасників геному, що відповідають за злоякісну трансформацію клітин [6, 8, 23, 26]. ІФН не тільки гальмують формування трансформованого фенотипу клітин, індукованого онкогенами *ras*, *mos* та ін., але й сприяють його реверсії до нормального фенотипу [26, 27]. ІФН прямо пов’язаний з індукцією апоптозу, модулюючи експресію ряду генів [15], серед яких є і проапоптичні, збільшуючи внутрішньоклітинний вміст Ca^{++} і Mg^{++} - залежних ендонуклеаз, що відіграють важливу роль у деградації хромосомної ДНК. Слід відмітити, що пригнічуючий вплив ІФН поширюється на трансформовані клітини і практично не проявляється по відношенню до нормальних [8]. Експериментально підтверджено, що ІФН посилює апоптоз, викликаний фактором некрозу пухлин, у пухлинних клітинах. Можна вважати, що реалізація цього ефекту проходить через активацію ІФН проапоптичних онкогенів [21, 22]. ІФН також модулює апоптоз, індукований різними факторами, в тому числі деякими цитостатиками [15]. Слід відмітити, що аналогічно тому, як ІФН захищає від цитопатогенетичної дії здорові клітини і прискорює апоптичну загибель інфікованих клітин, при протипухлинних ліку-

вальних діях (ПХТ, опромінення), що призводять до індукції апоптозу, ІФН також захищає нормальні клітини і сприяє більш повній елімінації пошкоджених клітин, які вижили [15, 25]. Не виключено, що геномстабілізуюча та проапоптична активність ІФН протидіє формуванню лікарської резистентності у пухлинних клітин.

На стадії прогресування ІФН виступає насамперед у ролі негативного ростового фактора, який, впливаючи на експресію генів-супресорів пухлинного росту [29], відіграє інгібуючу роль у процесі регуляції поділу пухлинних клітин [5, 23, 26]. Важливим аспектом антипроліферативної дії ІФН є його антивірусна активність у відношенні пухлиноасоційованих вірусів, здатних прямо (через індукцію в пухлинних клітинах факторів росту або їх рецепторів) або дотично (через механізми імуносупресії) стимулювати проліферацію пухлинних клітин. Антипроліферативна дія ІФН залежить від чутливості до нього певних клітин, стадії їх диференціації, експресії рецепторів до ІФН на мембрані і практично не поширюється на нормальні клітини. Вважається, що проапоптичні цитокіни зв'язуються зі своїм специфічним рецептором на поверхні клітини і ініціюють усередині її каскад біохімічних реакцій, які ведуть до апоптозу. Однак ще невідомо, яка регуляторна система клітини "сигналізує" про відсутність цитокінів у даний момент її існування.

Для стадії прогресії канцерогенезу характерним є не тільки посилення проліферації клітин, а й збільшення швидкості їх апоптичної загибелі. В умовах прискореної зміни клітини, з одного боку, отримують можливість придбання додаткових генетичних пошкоджень, з іншого – стають більш чутливими до дії позаклітинних індукторів або інгібіторів проліферації чи апоптозу, серед яких важливе місце займає ІФН. При цьому проапоптичні цитокіни, зв'язуючись зі специфічними рецепторами, індуюють їх олігомеризацію і подальшу активацію ініціаторних каспаз, які, в свою чергу, індуюють запуск каспазного каскаду. Дефіцит антиапоптичних цитокінів призводить до втрати активності протеїнази В (Akt), дифосфорилування білка Bad, його зв'язування з білком Bcl-2 (або Bcl-x). У результаті порушується проникність мембрани мітохондрій, що супроводжується виходом із мітохондрій цитохрому С, утворенням апоптосом і активацією ефекторних каспаз.

Існують 2 принципово різних типи цитокінзалежного апоптозу:

1. Загибель клітин відбувається шляхом "ін-

дукційного" сигналу, який передається "рецепторами смерті" (рецептор ФНП, АРО-1, АРО-2 та ін.).

2. Апоптоз, зв'язаний з дефіцитом цитокінів, необхідних для підтримки життєдіяльності клітини (ІФР-1, а-ТФР, колонієстимулюючі фактори і т.п.).

Як відомо, інвазія та метастазування пухлинних клітин залежать від їх здатності до активної міграції, лізису білків сполучної тканини і стимуляції ангиогенезу. Індукція генів-активаторів інвазії/метастазування в період канцерогенезу призводить до блокування апоптозу в пухлинних клітинах, у результаті чого останні виживають, навіть відірвавшись від первинного вузла, і набувають високої метастатичної активності. Первинні пухлини виділяють у кровеносне та лімфатичне русло спеціальні інгібітори ангиогенезу. Після видалення первинної пухлини ці інгібітори зникають, що сприяє неоваскуляризації в метастазах. Експериментальними та клінічними дослідженнями встановлено, що ІФН пригнічує метастатичний процес, особливо на ранніх стадіях, в умовах хірургічного видалення первинної пухлини, і підвищує анти-метастатичну активність ПХТ при сумісному використанні з ППП [9]. Крім того, відмічено, що ІФН має протекторну дію у відношенні неушкоджених клітин в умовах проведення хіміотерапії (вінбластин, флуороурацил і т.п.), гіпертермії і т. ін. [8, 25, 31].

Антиметастатичний ефект ІФН залежить від наступних факторів:

1. Імунологічна складова.

ІФН стимулює цитолітичну активність МФ, НКК та Т-лімфоцитів. Саме ці компоненти антиметастатичного імунологічного нагляду суттєво порушені не тільки в період прогресивного росту пухлини, а й в найближчий післяопераційний період. Крім того, стресорна дія хірургічного втручання може підвищувати метастатичний ризик не тільки за рахунок пригнічення імунних ефекторних клітин, але й за рахунок збільшення продукції медіаторів запалення (фактор некрозу пухлин, який підвищує в ряді випадків метастатичний потенціал пухлинних клітин) [15]. Тому ІФН у цьому випадку може бути своєрідним протектором від негативної дії хірургічного стресу.

Ефективність застосування ІФН в індукційній терапії зумовлена індукцією цим цитокіном ендогенних факторів з антиметастатичною активністю та імунорегуляторних факторів, які визначають рівень антиметастатичної резистентності організму [11]. Доцільність індукційної цитокі-

нотерапії доведена експериментально, однак ще не вироблено загальноприйнятих схем клінічного застосування ІФН.

Активация ІФН поверхневих рецепторів і антигенів на мембрані клітин-мішеней [5, 26] призводить до підвищення розпізнавання пухлинних клітин імунними ефекторами.

2. Дії неімунологічних факторів.

ІФН – негативний фактор росту [7, 28]. Включення ІФН (лаферону) в комплексні схеми лікування хворих із РЛ, яєчника, злоякісною меланомою шкіри, увеальною меланомою [7] супроводжується накопиченням у крові інгібіторів клітинної проліферації, які виявляються при аналізі кінетики росту лімфобластоїдних клітин. Це, ймовірно, зумовлено стимуляцією ІФН продукції ряду інгібіторів клітинної проліферації і/або пригніченням продукції позитивних факторів росту [28].

3. Ангіогенний фактор.

ІФН викликає інгібування ангиогенезу в первинних пухлинах та мікро- метастазах [28].

Таким чином, біологічні ефекти ІФН визначили сферу клінічного застосування: стабілізація та репарація клітинного геному, запобігання фенотипічній диверсифікації пухлинних клітин і формуванню високо- метастатичних клонів та медикаментозно резистентних популяцій пухлинних клітин, індукування апоптозу в пухлинних клітинах, запобігання метастазуванню, інгібіція проліферації “дрімаючих” метастазів і активації макрофагів та натуральних кілерів [6, 8]. ІФН в онкологічній практиці знайшов широке застосування в лікуванні меланоми, нирковоклітинного раку та деяких лейкозів. Стосовно лікування РЛ та РМЗ сьогодні проводиться багато програм, що досліджують ефективність ІФН як у монорежимі, так і у складі комплексної і комбінованої терапії. При цьому тактика використання ІФН залежить від характеру пухлини, клінічного стану хворого і повинна враховувати схему використання інших методів терапії. У ряді досліджень продемонстрована здатність ІФН впливати на біологічні ефекти практично всіх груп протипухлинних препаратів (ППП). Переважно ефекти взаємодії носять синергічний характер (цисплатин, циклофосфамід, доксорубіцин, 5ФУ, метотрексат, вінбластин). Модуляція активності ППП здійснюється за рахунок прямих та непрямих ефектів ІФН. До перших відносять процеси, які проходять після зв'язування ІФН зі специфічним рецептором на мембрані клітини-мішені і в результаті яких проходить регуляція активності ряду генів, наслідком чого є зміна кількісного і

якісного складу мембранних клітинних рецепторів та метаболізму клітини-мішені. До других відносять ефекти ІФН на імунокомпетентні клітини, в результаті чого підвищується їх протипухлинна активність.

Крім цього, при призначенні курсу цитокінотерапії необхідним є наступне:

1. Адекватна оцінка показань та протипоказань до призначення ІФН з урахуванням імунного статусу хворого.

2. Вибір оптимального режиму дозування (часто підбирається індивідуально з урахуванням переносності).

3. Правильний підбір препарату (враховуючи тип ІФН та спосіб його отримання).

4. Вибір лікарської форми та способу введення препарату.

5. Прогнозування та контроль виникнення побічних ефектів з урахуванням дози, основної патології, особливостей препарату. Зменшення побічних ефектів за рахунок зміни режиму дозування і та. ін.

6. Адекватний контроль ефективності лікування (критерії та строки значно відрізняються при різних захворюваннях і для різних препаратів).

7. Обов'язковий імунологічний моніторинг при проведенні інтерферонотерапії.

8. Врахування можливих взаємодій лікарських препаратів ІФН з іншими лікарськими засобами.

Великі варіації розміщення патологічних вогнищ у випадках, при яких показане використання препаратів ІФН, а також різноплановий контингент хворих, у яких необхідно використовувати ІФН, визначають існування великої кількості шляхів введення препаратів ІФН. Найбільш поширеним є парентеральний шлях введення: внутрішньом'язове, внутрішньовенне. В онкологічній практиці багато препаратів ІФН з великою ефективністю використовують інтра-туморально та перифокально. Є роботи, які демонструють високу ефективність використання рекомбінантних препаратів ІФН за допомогою непрямого ендолімфатичного введення, у порівнянні з системним, зокрема при ювенільному папіломатозі гортані [9].

В останні роки з'явилися роботи по комбінації застосування ІФН і неспецифічної імунотерапії з адаптивною імунотерапією (ЛАК-терапією) у хворих на РЛ. Автори відмічають, що даний підхід дозволяє зменшити кількість післяопераційних ускладнень, уникнути імунодефіцитних станів і поліпшити віддалені результати лікування хворих [10].

Ми маємо досвід застосування вітчизняного рекомбінантного α -2- β -інтерферону (лаферон) у комплексній хіміоцитокінотерапії 24 хворих на рак молочної залози та 30 хворих на рак легенів [13, 15, 20]. Відмічено імуномодулюючий ефект препарату. Результати імуногістохімічних досліджень операційних препаратів дають підстави сподіватися на ефект інтерферону як модифікатора дії ППП та індуктора апоптозу.

ВИСНОВКИ

1. Біотерапія злоякісних пухлин – перспективний метод лікування, що ґрунтується на сучасних досягненнях біології, генної інженерії та фундаментальної імунології.

2. Як компоненти біотерапії використовуються різноманітні цитокіни (інтерлейкіни, інтерферони, моноклональні антитіла), синергічні та біологічні імуномодулятори, вакцини, застосування яких дозволяє змінювати біологічну реакцію організму на пухлину.

3. Інтерферон має імуномодулюючу, проапоптичну та анти- метастатичну дію.

4. Уявляється перспективним застосування інтерферонів як компонента комплексного лікування хворих на РЛ та РМЗ, що дозволить підвищити ефективність терапії та поліпшити показники довготривалої виживаності хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аникин И.В., Плисс Г.Б., Лимаренко А.Ю. Играют ли нарушения клеточного деления решающую роль в онкогенезе // *Вопр. онкологии.* –1998, №1.- С.126-130.

2. Арендаревський Л.Ф. Про реакцію організму на розвиток раку // IX з'їзд онкологів України. Тези доп.К., 1995. – С.74-75.

3. Беттичер Д. Новые мишени противоопухолевой терапии // *Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей.* Тез. конф. ESMO, М., 9-10 декабря 1997. – С.10-14.

4. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система интерлейкинов и рак. К., ДИА, 2000. – 224с.

5. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокіни: біологічні та протипухлевые свойства. К.: Наук. думка.-1998.-320с.

6. Воронцова А.Л. Исследование возможной роли интерферона в сопротивляемости клетки процессу малигнизации // *Канцерогенез, методы диагностики и лечения опухолей.* К., 1971.- С.37-38.

7. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И., Фадеев В.А., Балицкий К.П. Антиметастатическое действие интерферона при хирургическом удалении экспериментальных опухолей // *Экспер. онкология.* – 1983.- №5.- С.45-49.

8. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И. Интерферон как важный элемент оптимизации лечения онкологических больных // *Онкология.* – 2000.-2, №1-2.- С.16-20.

9. Гайдуківа С.М., Видиборець С.В., Сивак Л.А. та ін. Роль альфа-2- β -інтерферонів в комплексному лікуванні хронічного мієлолейкозу // *Збірник наук. пр. співробітників КМАО ім. П.Л.Шулика, вип.8, кн.1, К.,1999.- С.73-78.*

10. Гаращенко Т.И., Богомильский М.Р., Марченко В.И. и др. Рекомбинантный интерферон α -2-реферон в лечении ювенильного папилломатоза (опыт клинического применения) // *Вестник оториноларингологии.*- 1993.-№1.-С.20-24.

11. Гриневич Ю.А., Фильчаков Ф.В., Ганул В.Л., Смоленка И.И. Адаптивная иммунотерапия при

хирургическом лечении рака легкого // *Онкология.*-2000.-2, №1-2.-С.68-71.

12. Демидов Л.Ф. Профилактическая иммунотерапия с использованием рекомбинантного интерферона альфа у больных меланомой кожи с высоким риском развития метастазов после хирургического лечения (стадия 2В и 3 по AJCC) // 2-я ежегодная Рос. онкологич. конф. «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей» 8-10 декабря 1998г. М. http://www.rosoncweb.ru/library/2nd_conf/12.htm.

13. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии.-М., Медицина,1996.-240с.

14. Завізіон В.Ф., Суховерша О.А. Лаферон у комплексній хіміоцитокінотерапії раку молочної залози та легенів // “Фармакологія 2001-крок у майбутнє”. Тези доповідей II Національного з'їзду фармакологів України. –Д.-К., 2001. – С.89-90.

15. Кудрявец Ю.И. Интерферон та фактор некрозу пухлин як модифікатори метастазування злоякісних новоутворень. Автореф. дис. ...доктора біол. наук. Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.С. Кравецького. Київ, 1999. –36с.

16. Летагин В.П., Лактионов К.П., Высоцкая И.В. и др. Рак молочной железы. М., Рондо, 1997.-150с.

17. Летагин В.П., Высоцкая И.В., Легков А.А. и др. Лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы. М., Рондо, 1997.-288с.

18. Моисеенко В.М. Биотерапия солидных опухолей // *Вопр. онкологии,1998.-№1.-С.120-125.*

19. Суховерша О.А., Коссе В.А., Завізіон В.Ф. Індукційна хіміоцитокінотерапія хворих місцево розповсюдженими формами не-дрібноклітинного раку легенів // *Матеріали 10-го з'їзду онкологів України (Крим, 10-12 жовтня, 2001р.), К.,2001.-С.159-160.*

20. Фильченков А.А., Стойка Р.С. Апоптоз и рак. К.: Морион, 1999.-184с.

21. Castelli J.C., Hassel V.A., Wood K.A. et al. A study of the interferon antiviral mechanism: apoptosis activation by the 2-5A system // *J. Exp.Med.* –1997.- №186.- P.967-972.

22. Clemens M.J., Elia A. The double-stranded RNA-

depended protein kinase PKR: structure and function// J.Interferon Cytokine Res. – 1997.-№17.- P.503-524.

23. Fridman R.M. Interferons as cell growth inhibitors and antitumor factor. N.Y.:Alan R. Liss, 1986.- 541p.

24. Gutterman J.U. Cytokine therapeutics: Lesson from interferon-alpha. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.-1994.- №91.-P.1198-1205.

25. Ismail A.,Van Groeningen C.J., Hardcastle A. et al. Modulation of fluorouracil cytotoxicity by interferon-alpha and gamma // Mol. Pharmacol.-1998.-vol.53.- P.252-261.

26. Jonson H.M.,Bazer F.W.,Szente B.E., Jarpe M.A. How interferon fight disease. Scientific Amer.- 1994.- №5.- P.40-47.

27. Kaba A., Jiang P.H., Chany-Fourier F. et al. Localization and structure of v-mos in transformed mouse fibroblasts reverted by long-term interferon treatment to

nonmalignacy // J.Interferon Cytokine Res. – 1997.- №17.- P.739-746.

28. Lingen M.W., Polverini P.J., Bouck N.P. Retinoic acid and interferon alpha act synergically as antiangiogenic and antitumor agents against human head and neck squamous cell carcinoma.// Cancer Res. –1998. – vol.58- P. 5551-8.

29. Lenguel P. Tumor-suppressor genes: News about the interferon connection// Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 1993.-№90.- P.5893-5.

30. Sukhoversha O.A. Carcinoma of the Lung: Immunological status of the patients during and after Induction Chemotherapy and its Correlation // Europ. J. Cancer, 1998.- vol.34, Suppl.2.- P.31.

31. Wadler S., Schwartz E.L. Principles in the Biomodulation of Cytotoxic Drugs by Interferons // Seminars in Oncology.-1992.- vol.19, №2.- P.45-48.



УДК 616.12-008.313-08:615.225

**Н.В. Пелех,
О.С. Сичов,
О.І. Фролов,
М.З. Чередниченко,
В.М. Педько**

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ РІЗНИХ РЕЖИМІВ АНТИТРОМБОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ФОРМИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

*Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска АМН України
м. Київ*

Ключові слова: фібриляція передсердь, антитромботична терапія, НМГ

Key words: atrial fibrillation, antitrombotic therapy, LMH

Резюме. Фібриляція передсердь (ФП) или мерцательная аритмия – наиболее распространенное и прогностично неблагоприятное нарушение ритма во всех «стареющих» популяциях развитых стран. Исследовано 126 больных с фибрилляцией – мерцанием предсердий на фоне ишемической болезни сердца, посткардитического кардиосклероза или идиопатического генеза возрастом от 25 до 70 лет (средний возраст составил 55,7±1,9 лет). Длительность пароксизма на начало лечения составила в среднем 27,3±4,1 час. Включение в схему лечения больных с персистирующей формой ФП в качестве антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) позволяет достоверно сократить время восстановления ритма в сравнении с применением нефракционированного гепарина (НФГ) или непрямых антикоагулянтов. Применение НМГ (надропарин, дальтепарин) у больных с персистирующей формой ФП ассоциировано с достоверно большим и более быстрым приростом фракции выброса левого желудочка при восстановлении ритма в сравнении с терапией непрямыми коагулянтами. Использование НМГ в комплексной терапии ФГ сопровождается более быстрым достоверно и длительно сохраняющимся (до 2-х мес.) снижением содержания фибриногена при сохранении уровня фибринолитической активности. НМГ могут быть использованы в лечении больных с персистирующей ФГ как альтернатива стандартной терапии непрямыми антикоагулянтами.

Summary. *Atrial fibrillation (AF) is the most widespread and prognostically adverse infringement of a rhythm in all "growing old" populations of the developed countries. 126 patients with atrial fibrillation on background of heart disease, in the age from 25 to 70 years (middle age was 55,7±1,9 years) were included in the research. Duration of paroxysm before onset of treatment was 27,3± 4,1 hours. Inclusion of LMH in treatment of patients with persisting AF as alternative of standard therapy allows to authentically reduce time of rhythm restoration as compared to the use of non-fractional heparin (NFH) or indirect anticoagulants. Use of LMH (nadroparin, dalteparin) by the patients with persisting AF form is associated with reliably more and faster growth of left ventricle ejection fraction in rhythm restoration as compared to therapy with indirect coagulants. Use of LMH in a treatment complex is accompanied with quicker and reliably long-term persisting (up to 2 months) decrease of fibrinogen content, while level of fibrinolytic activity is preserved.*

Фібриляція передсердь (ФП), або миготлива аритмія, – найбільш поширене та прогностично несприятливе порушення ритму у всіх «старіючих» популяціях розвинутих країн, яке потребує не тільки постійного антиаритмічного лікування для відновлення ритму та підтримання оптимальної частоти серцевих скорочень, але й антитромботичної терапії у зв'язку з високим ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень.

Частота основних тромбоемболічних ускладнень навіть після успішного відновлення ритму після епізоду ФП, тривалість якого перевищує 2 доби, без антикоагулянтної терапії коливається від 5 до 7% [2, 4, 7, 12, 14]. В цілому це справедливо для всіх категорій хворих – як для тих, у кого вдається відновити синусовий ритм та утримувати його протягом тривалого часу, так і для пацієнтів із постійною формою аритмії. Ймовірність розвитку інсульту у хворих із ФП у 6 разів вище, ніж у пацієнтів із синусовим ритмом. Частіше ці ускладнення розвиваються одразу після початку ФП, протягом першого року і у ранній період після відновлення синусового ритму. При персистуючій формі ФП, так само як і при постійній формі, підвищується вірогідність формування внутрішньопередсердних тромбів і тромбоемболічних ускладнень. Проте ще більше ризик емболій зростає протягом раннього періоду після успішної кардіоверсії (так звані нормалізаційні тромбоемболії), будучи при електричній кардіоверсії, за даними різних авторів, 50-кратним [3].

Таким чином, при персистуючій формі ФП виникає нагальна необхідність проведення антитромботичної терапії незалежно від способу відновлення ритму. На сьогодні для зниження емболічного ризику рекомендована антикоагулянтна терапія протягом 3 тижнів до і не менш 4 тижнів після відновлення ритму [1, 8]. Відсутність при трансезофагеальній ехокардіографії

тромбів у лівому передсерді не дозволяє виключити їх формування de novo після відновлення ритму, оскільки їх виникненню сприяє порушення мікроциркуляції в міокарді, що посилює stunning лівого передсердя, а також індивідуальний протромбогенний статус [5, 11]. Згідно з наявними на сьогодні рекомендаціями АНН/АСС/ESC 2001 года і Української асоціації кардіологів 2002 года [13], при ФП тривалістю більше 48 годин або невідомої тривалості, показано призначення антитромботичних засобів (як правило, непрямих антикоагулянтів) терміном 3-4 тижні до і після відновлення синусового ритму з доведенням міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) до 2-3. Саме тому постійно продовжується пошук та апробація нових стратегій ведення антикоагулянтної терапії, що дозволить скоротити строки її проведення, зручність та безпечність у повсякденній практиці.

Одним із подібних підходів, нещодавно запропонованих у світовій кардіологічній практиці, є проведення антикоагулянтної терапії за допомогою низькомолекулярних гепаринів (НМГ) замість традиційного варфарину, а також нефракціонованого гепарину (НФГ) [5, 9]. Однак у цих дослідженнях переважно ставився акцент на електричну кардіоверсію при персистуючій формі ФП та одночасне застосування трансезофагеальної ехокардіографії для контролю ризику тромбо-емболічних ускладнень.

Чіткі рекомендації щодо особливостей використання прямих антикоагулянтів, у тому числі НМГ, дані про можливість скорочення строків, необхідних для проведення антикоагулянтної терапії при відновленні синусового ритму, особливо із застосуванням фармакологічної кардіоверсії, на сьогодні відсутні.

Мета роботи – дослідження порівняльної ефективності та безпечності раннього застосування низькомолекулярних гепаринів у порівнянні з

традиційною стратегією застосування пероральних антикоагулянтів або НФГ у комплексній терапії для відновлення синусового ритму у хворих із ФП із початком антитромбінової терапії у перші дві доби після початку епізоду фібриляції передсердь

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До дослідження було включено 126 хворих із фібриляцією-тріпотінням передсердь на фоні ІХС, постміокардитичного кардіосклерозу чи ідіопатичного генезу у віці від 25 до 70 років (середній вік склав $55,7 \pm 1,9$ року). Тривалість пароксизму на момент початку лікування склала, у середньому, $27,3 \pm 4,1$ години.

До дослідження не включались пацієнти з активною фазою ревматизму, гострими запальними захворюваннями серця, уродженими та набутими (гемодинамічно значущими) вадами серця, ділятаційною і гіпертрофічною кардіоміопатією, ознаками дисфункції щитоподібної залози, з інфарктом міокарда за останні три місяці, нестабільною стенокардією, фракцією викиду лівого шлуночка менше 40%, серцевою недостатністю ІІБ-ІІІ ст., тяжкою або некоригованою артеріальною гіпертензією, порушеннями мозкового кровообігу давністю менше півроку, декомпенсованим цукровим діабетом І типу.

Клінічне спостереження здійснювалось протягом всього періоду дослідження ($2,5 \pm 0,7$ міс). Всім пацієнтам проводилось вимірювання офісного артеріального тиску тричі з інтервалом 2 хвилини у спокої, у положенні сидячи. Реєструвалась 12-канальна ЕКГ спокою за допомогою апарату «МІДА» (Україна), тричі проводилась двомірна і доплерехокардіографія (ЕхоКГ) з використанням апарату «Ultramark-9» (ALT, США). Лабораторна оцінка ряду основних показників згортувальною системи крові проводилась стандартними методами і включала динамічне визначення міжнародного нормалізованого співвідношення МНС, протромбінового індексу (ПТІ), активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), тромбінового часу (ТЧ), фібриногену (ФН), фібринолітичної активності сироватки: активності фактору XIII (FXIII). Усі функціональні і лабораторні обстеження проводились до призначення антитромботичних препаратів, після 5 днів проведення антикоагулянтної терапії, у першу добу відновлення ритму, через два місяці після відновлення чи невідновлення правильного синусового ритму.

Групи хворих, які увійшли у дослідження і які отримували різні варіанти антитромбінової терапії, були сформовані випадковим чином (по

черговості надходження). 1-а група - 54 пацієнти, отримували надропарин та еноксапарин (НМГ). Враховуючи тривалість циркуляції НМГ у кровотоці, хворим визначалась швидкість клубочкової фільтрації (розрахунковим методом за формулою Кокрофта – Голта) для виключення ХПН та підвищення безпечності терапії. 2-а група - 35 пацієнтів, отримувала нефракціонований гепарин (НФГ) («Белмедпрепарати», Беларусь). Для здійснення контролю за ефективністю НФГ застосовувався стандартизований метод – визначення АЧТЧ. Необхідне для досягнення повного терапевтичного ефекту збільшення початкового АЧТЧ в 1,5-2 рази було досягнуто у 82,3% хворих. 3-я група - 37 пацієнтів, приймала варфарин («Нікомед», Данія) у середній початковій дозі $3,2 \pm 0,9$ мг під контролем МНС через добу до досягнення стійкого (не менше 3 вимірів) цільового значення МНС. Цільові значення МНС були досягнуті у 82,6 % пацієнтів групи.

Тривалість режиму антикоагуляційної терапії, на відміну від традиційної, залежала від тривалості епізоду персистенції ФП та представлена в таблиці 2.

Таблиця 1

Тривалість антикоагуляційної терапії в залежності від тривалості персистенції ФП

Тривалість епізоду ФП	Тривалість терапії до відновлення синусового ритму
2 - 3 доби	не менше 3 діб
4 - 7 діб	5 діб
8 - 14 діб	7 діб
14 - 30 діб	10 діб

Групи були повністю порівнянні за основними клінічними характеристиками, здатними незалежно впливати на результати лікування. Результати порівняльної характеристики обстежуваних груп представлені в таблиці 3.

Антитромботичні засоби призначались при надходженні хворих у стаціонар, і терапія даними препаратами продовжувалась ще три доби після відновлення синусового ритму.

Для контролю ЧСС пацієнтами додатково використовувались бета-блокатори у 47,5% (бетаксоллол, метопролол, атенолол), антагоністи

кальцію – у 3,6% (верапаміл, ділтіазем), дігосин – у 13,7% (переважно у хворих із серцевою недостатністю). Частота і добові дози антиаритмічних препаратів на госпітальному та

догоспітальному етапах достовірно не відрізнялись (табл. 2). У 2,4% випадків відмічалось спонтанне відновлення ритму при сповільненні частоти шлуночкових скорочень.

Таблиця 2.

Характер антиаритмічної терапії, застосованої у обстежуваних хворих для відновлення ритму та сповільнення частоти шлуночкових скорочень (M±m)

Показники	Загальна кількість	I група	II група	III група
Аміодарон, %	78,8	79,2±7,1	76,0±9,8	81,3±9,6
В-блокатори, %	40,8	33,1±3,7	48,0±5,9	41,4±7,3
Пропафенон, %	18,4	18,5±2,9	19,7±3,22	17,4±2,8
Верапаміл/ділтіазем, %	3,6	3,3±0,7	2,9±0,23	4,7±1,1
Дігосин, % w3q211	10,7	9,8±1,3	11,5±4,3	10,8±3,7
Фармакологічне відновлення	32,9	37,9±8,5	29,6±4,8	31,4±8,4
ЕІТ	48,8	49,6±6,6	54,5±11,5	42,5±9,6
ЧСЕКС	9,5	10,4±1,9	8,7±3,5	9,5±3,9

Примітка: $p > 0.05$ між всіма групами обстежуваних

Переважною тактикою відновлення ритму була електроімпульсна кардіоверсія. Вона виконана у 48,8% хворих, черезстравохідна електрокардіостимуляція (при наявності тріпотіння передсердь) – у 9,5 % із загальної кількості пацієнтів. Фармакологічна кардіоверсія призвела до відновлення синусового ритму у 35,2% всіх пацієнтів. У 1-й групі застосовувався аміодарон (кордарон, «Санофі-Авентис», Франція) у 79,2%, пропafenон (пропанорм, «ПРО.МЕД.», Чехія) у 18,5%. У 2-й групі розподілення антиаритмічної терапії було наступним: аміодарон – у 76,0%, пропafenон – у 19,7%. В 3-ій групі аміодарон отримували 81,3% та пропafenон – 17,4%.

На основі отриманих результатів була створена база даних у системі Microsoft Excel. Для обробки результатів застосовували пакет статистичних програм аналізу Statistics for Windows. Всі дані представлені як вибране середнє ± стандартна похибка середнього. Для аналізу якісних змінних використовували процентні співвідношення, достовірність відмінностей між якими аналізувалась за допомогою χ^2 або при необхідності точного критерію Фішера. Достовірність відмінностей результатів в інших випадках оцінювали з використанням одно-

стороннього t – критерію Стьюдента з поправкою за критерієм Ньюмена – Кейлса для численних порівнянь. Для всіх процедур статистичного аналізу достовірними вважались відмінності при значенні $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Додатковий аналіз клінічних характеристик пацієнтів включав наявність і частоту супутніх захворювань і анамнестичних ускладнень, котрі сприяють значному росту індивідуального ризику тромботичних подій. Так, була розглянута порівняльна частота перенесеного раніше інсульту чи транзиторних ішемічних атак, цукрового діабету 2 типу, наявність варикозного розширення вен нижніх кінцівок, а також ожиріння (ІМТ > 30), наявність якого також може вплинути на характер і частоту розвитку ускладнень при відновленні синусового ритму. Як впливає з даних таблиці 3, група пацієнтів, що отримували лікування НМГ, мали достовірно більшу частоту наявності варикозного розширення вен нижніх кінцівок, а також недостовірно більш часті порушення мозкового кровообігу в анамнезі, отже, була групою дещо більш високого ризику тромботичних подій.

На вперше виниклий пароксизм фібриляції

передсердь вказували 41% пацієнтів з 1-ї групи, 35% пацієнтів 2-ї групи і 39% 3-ї групи хворих ($p > 0,05$). Відповідно, повторні пароксизми були у 59% хворих 1-ї групи, 65% – 2-ї групи і 61% – 3-ї групи хворих ($p > 0,05$).

Частота супутньої артеріальної гіпертензії I-II ст. склала 59,4% у 1-й групі, 64,2% у 2-й групі, і 56,8% серед пацієнтів 3-ї групи. Слід відмітити,

що до початку дослідження 47,5% хворих приймали антигіпертензивну терапію в-блокаторами, сечогінними (гідрохлортиазидом 12,5 мг) та інгібіторами АПФ, яка була ефективною, тобто, АТ при вимірюваннях не перевищував 140/90 мм рт. ст. (за анамнестичними даними) тільки у 31% (в 29,4% - 1-ї групи, 32,6% - у 2-й групі і 25,9% - у 3-й групі).

Таблиця 3

Характеристика обстежуваних груп хворих

Показники	Величина показника		
	I група	II група	III група
Кількість хворих	54	35	37
Вік, роки	54,4±7,3	53,3±5,8	59,4±6,7
Стать	61,3	63,8	58,4
Ж/М, %	38,7	36,2	41,6
ІХС, %	51,7	45,5	59,6
АГ, %	59,4	64,2	56,8
СН I – II ст., %	87	88,1	85,3
Тривалість пароксизму на момент початку терапії (години)	25,6±6,9	29,3±4,7	27,5±5,2
Перший пароксизм, %	41	35	39
Стаж персистенції ФП (роки)	6,3±0,9	5,9±1,2	6,5±0,8
Цукровий діабет 2-го типу, %	11	9,4	8,6
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок, %	14,7*	13,8	9,5
Перенесений раніше інсульт або минуше порушення мозкового кровообігу, %	3,1	2,7	2,4
ФВ при надходженні (%)	51,3±4,5	49,5±3,2	53,6±2,6
ФВ на синусовому ритмі (%)	64,1±2,7	59,4±3,9	62,7±4,2
Не відновлений синусовий ритм (%)	9,4*	11,6	12,8
Доба відновлення ритму	6,5±2,7	8,4±3,9**	17,5±5,1*
Прийом ІАПФ (%)	89,8	76,5	84,6
Прийом триметазидину (%)	21,3	26,4	27,6
Прийом аспірину (%)	50,0	48,6	51,4
Прийом тиклопідину (%)	1,9	2,9	2,7

Примітки: * - p_{1-3} і ** $p_{2-3} < 0,05$; у інших випадках p_{1-3} ; p_{1-2} і $p_{2-3} > 0,05$; ФВ – фракція викиду лівого шлуночка

Нааявність ІХС як причини порушення ритму зустрічалась недостовірно частіше у пацієнтів 3-ї групи – 59,6%, тоді як серцева недостатність була більш частою у 2-й групі – 88,1%. Найбільша кількість хворих із цукровим діабетом - 11% – виявлена в групі, де застосо-

вувався надропарин, менша кількість таких хворих у групі з використанням варфарину – 8,6%, однак і тут відмінності статистичної достовірності не досягли.

Серед хворих, які увійшли до дослідження, раніше аспірин приймали 50% у 1-й групі, 48,6%

у другій і 51,4% у третій групі, а прийом тиклопідіну відмічено пацієнтами з повторними пароксизмами у 1,9% хворих в 1-й, 2,9% серед 2-ї, 2,7% у 3-й групі відповідно.

Терапія ІАПФ, метаболіками та інша антитромбоцитарна терапія була призначена пацієнтам в середньому за 1-3 місяці до надходження у стаціонар. При порівняльному аналізі лікування у групах дана терапія не відрізнялась і за ступенем тривалості. Характер та ступінь прихильності до терапії (тобто постійного слідування рекомендаціям зі слів пацієнтів) до госпіталізації серед пацієнтів всіх трьох груп не відрізнялись, тому дані групи були повністю порівнянні згідно з характером базисної терапії при проведенні аналізу клінічної картини захворювання та після випадкового формування груп для різних режимів антикоагуляційної терапії.

В цілому, серед усієї сукупності хворих, включених у дослідження, синусовий ритм був відновлений у 88,7%, максимально часто у групі, яка отримувала НМГ. За строками тривалість епізоду ФП до відновлення синусового ритму була достовірно більшою у групі, яка отримувала варфарин, у порівнянні з пацієнтами, які отримували НМГ, та недостовірно більшою у порівнянні з хворими, що отримували терапію НФГ (табл.3). Відмічено достовірно більш часте відновлення синусового ритму у 1-й групі (90,6%) у порівнянні з 3-ю (87,2%) може бути пов'язане зі строками відновлення ритму, котрі були змен-

шені на 11 днів у 1-й групі порівняно з 3-ю. Скорочення тривалості ФП знижує ризик виникнення ускладнень і рецидивів ФП, зменшує строки перебування хворих у стаціонарі, а також загальні витрати на їх лікування. Дані результати покликали нас до більш детального порівняльного аналізу стану гемостазу та відновлення гемодинамічних функцій міокарда у всіх підгрупах.

За даними основних клініко-гемодинамічних параметрів до початку лікувальних процедур відновлення ритму групи хворих до відновлення і після (табл.3), в тому числі з відновленим і невідновленим ритмом достовірно не відрізнялись. Однак детальний аналіз динаміки основних гемодинамічних показників (табл. 4) установив, що тільки в групі пацієнтів, які отримували варфарин, не спостерігалось достовірного відносного швидкого приросту ФВ і, таким чином, покращення насосної функції лівого шлуночка. Найбільше відносно покращення скорочувальної активності міокарда спостерігалось у групі, яка отримувала НМГ. Різниця у значеннях ФВ до та після кардіоверсії тут практично досягла достовірності у порівнянні з групою, пацієнти якої отримували варфарин. У всіх групах спостерігалось закономірно значне і високодостовірне зменшення площі лівого передсердя (ЛП) після відновлення синусового ритму, незалежно від режиму супутньої антикоагуляційної терапії. Міжгрупових достовірних особливостей зафіксовано не було.

Таблиця 4

Динаміка функціонального стану серця при різних видах ад'ювантної антитромбінової терапії у комплексному лікуванні ФП (P±m)

	ФВ1, (%)	ФВ2, (%)	Δ ФВ, %	P
НМГ	55,20±1,47	59,00±1,09	8,25±1,96	P = 0,0001
НФГ	51,83±2,01	56,08±2,09	8,46±1,83	P = 0,0004
Варфарин	51,88±2,51	54,88±2,53	6,16±3,13	P = 0,0696
	P1-2=0,2316	P1-2=0,1968	P1-2=0,9365	
	P1-3=0,1054	P1-3=0,0567	P1-3=0,8044	
	P2-3=0,6946	P2-3=0,5982	P2-3=0,8379	
	ЛП1 (см2)	ЛП2 (см2)	Δ ЛП, %	P
НМГ	42,86±1,04	40,74±1,21	-4,47±2,30	P = 0,0396
НФГ	43,08±1,05	41,58±0,92	-3,31±1,39	P = 0,0288
Варфарин	42,50±1,49	41,00±1,20	-3,37±0,92	P = 0,0093
	P1-2 = 0,9048	P1-2 = 0,5818	P1-2 = 0,6692	
	P1-3 = 0,8625	P1-3 = 0,3288	P1-3 = 0,1452	
	P2-3 = 0,9957	P2-3 = 0,3288	P2-3 = 0,1452	

Примітки: ФВ – фракція викиду лівого шлуночка; ЛП – площа лівого передсердя

Для уточнення ймовірного зв'язку термінів та частоти відновлення ритму з видом застосованої антитромбінової терапії було проаналізовано динаміку стану ряду основних показників гемостаза, інформативних та доступних до широкого використання в рутинній практиці.

Так, аналіз динаміки загального вмісту фібриногену виявив наступні важливі відмінності. На фоні лікування НМГом спостерігалось більш значуще зниження рівня фібриногену, достовірне у порівнянні при лікуванні варфарином (табл.5). Більше того, дане раннє зниження рівня фібриногену у групі НМГ було високодостовірним і відмінності порівняно з початковим його вмістом залишались високодостовірними протягом усього періоду спостереження, тоді як у групі, яка отримувала НФГ, достовірним було лише початкове зниження фібриногену. Індивідуальна швидкість зниження рівня фібриногену між хворими в групах з різною антитромбіновою терапією не відрізнялась.

Вивчення фібринолітичної активності за вмістом (активності) фібринази показало найбільш високі значення у групі НМГ за весь період спостереження. Суттєвих достовірних міжгрупових коливань не було відмічено, однак у групі варфарину спостерігалось достовірно більш значуще зниження фактора XIII при аналізі індивідуальної динаміки показника у порівнянні з НМГом і у подальшому аналізі і з НФГ (табл.5). Це може відображати індивідуальну реакцію пацієнта на варфарин.

Аналіз даних із використання антитромботичної терапії в групі с невідновленим ритмом показав, що у цієї категорії хворих застосовувались переважно непрямі антикоагулянти, ймовірний неуспіх комплексної терапії пов'язаний з тим, що призначення варфарину вимагало більше часу для досягнення цільових показників згортання крові і більш ретельного лабораторного контролю.

Таблиця 5

Динаміка ряду показників гемостаза при різних видах ад'ювантної антитромбінової терапії у комплексному лікуванні ФП (M±m)

	ФН1	ФН2	ФН3	P1-2	P1-3	P2-3
НМГ	341,43±14,74	276,71±4,94	269,56±9,94	0,0001	0,0002	0,6126
НФГ	352,27±23,94	285,00±9,00	322,50±22,50	0,0223	0,6219	0,1274
Варфарин	345,75±11,81	306,07±5,04	284,44±31,86	0,0791	0,5505	0,5505
	P1-2=0,831 P1-3=0,905 P2-3=0,894	P1-2=0,1218 P1-3=0,0496 P2-3=0,178	P1-2=0,1512 P1-3=0,707 P2-3=0,289			
	ΔФН1-2	ΔФН1-3	ΔФН2-3	P1-2	P1-3	P2-3
	1	2	3			
НМГ	-16,08±3,03	-17,63±3,37	0,05±4,06	0,6178	0,0021	0,0001
НФГ	-9,91±5,68	-18,81±4,22	-4,96±19,54	0,3699	0,7372	0,5382
Варфарин	-8,59±5,29	-8,06±14,67	-1,69±17,76	0,9687	0,7248	0,789
	P1-2=0,658 P1-3=0,143 P2-3=0,2155	P1-2=0,912 P1-3=0,149 P2-3=0,1628	P1-2=0,186 P1-3=0,2383 P2-3=0,677			
	F XIII 1	F XIII 2	F XIII 3	P1-2	P1-3	P2-3
НМГ	108,77±2,01	105,46±1,41	106,00±1,74	0,1169	0,2591	0,8209
НФГ	100,50±2,16	103,00±3,11	102,00±2,00	0,5586	0,7898	0,8458
Варфарин	103,57±3,26	92,73±9,99	88,13±12,71	0,3227	0,2729	0,7764
	P1-2=0,0293 P1-3=0,2372 P2-3=0,583	P1-2=0,332 P1-3=0,2359 P2-3=0,245	P1-2=0,672 P1-3=0,154 P2-3=0,3737			
	ΔF XIII 1-2	ΔF XIII 1-3	ΔF XIII 2-3	P1-2	P1-3	P2-3
	1	2	3			
НМГ	-0,80±2,44	1,06±2,74	2,03±2,01	0,615	0,376	0,7759
НФГ	-7,31±12,83	1,75±7,64	-4,40±9,63	0,7053	0,9039	0,6429
Варфарин	-13,59±13,07	5,68±2,17	5,56±8,78	0,1892	0,3133	0,9898
	P1-2=0,0223 P1-3=0,0521 P2-3=0,1658	P1-2=0,273 P1-3=0,0265 P2-3=0,0238	P1-2=0,335 P1-3=0,416 P2-3=0,4931			

Примітки: ФН – вміст фібриногену в плазмі крові (мг/дл) – ФН1 – початкове; ФН2 – доба відновлення ритму; ФН3 – через 2 місяці; F XIII – вміст (активність) фактора XIII в плазмі (сироватці) крові – ЕД; p (нижче середніх значень у стовбчику – достовірність міжгрупових відмінностей при одному вимірюванні); p (у правій частині таблиці) – достовірність відмінностей в одній групі між різними вимірюваннями)

Окрім цього, в групі із застосуванням не-прямих антикоагулянтів у 6 випадках відмічено значуще зниження до критичного рівня ПТТ та МНС вже через 4-6 днів прийому препарату, а також відмічена підвищена кровоточивість ясен, а у 2 хворих - носова кровотеча, внаслідок чого препарат було відмінено до повернення до нормативних показників згортання крові та у подальшому замінено на низькомолекулярний гепарин. У подальшому ритм було відновлено у всіх 8 хворих.

У групі з відновленим синусовим ритмом у 62,3% пацієнтів використовувався низькомолекулярний гепарин, що дозволило скоротити строки відновлення ритму та проведення кардіоверсії у більш короткий час, до того ж у пацієнтів цієї групи не було відмічено побічних ефектів у вигляді кровоточивості ясен, носових кровотеч, а також, за даними лабораторних показників, проведення антитромботичної терапії у жодного хворого не викликало стану гіпокоагуляції, що мало місце у пацієнтів, які вживали непрямі антикоагулянти.

Таким чином, результати даного монотроного відкритого порівняльного дослідження свідчать на користь можливості перегляду тривалої адьювантної терапії, що базується на використанні пероральних антикоагулянтів, не тільки без шкоди для її ефективності та безпечності, але і з покращенням результатів: достовірне скорочення термінів та більш часте відновлення ритму при застосуванні як анти-тромбінової терапії НМГ. Аналогічні результати нещодавно отримані зарубіжними вченими [6], у дослідженні ACUTE [9] і De Luca et al. [5] при використанні еноксапарину. Вперше виявленим нами додатковим позитивним фактором на користь застосування НМГ є здатність швидко і достовірно знижувати вміст фібриногену, одного з ключових факторів, пов'язаних тромбоз та запалення, при цьому не знижуючи рівень

фібринолітичної активності. Як показали результати дослідження, використання НМГ є також більш безпечним, що важливо, враховуючи високий ризик геморагічних ускладнень, що зберігається, при використанні непрямих антикоагулянтів, який залишається високим особливо у перші 2 місяці, досягаючи 1-2% [10]. Все вищезгадане служить додатковим аргументом для подальшого більш широкого застосування НМГ у комплексній терапії відновлення ритму при ФП, враховуючи загальновідомі легкість дозування, простоту використання та відсутність необхідності постійного моніторинга гемостазу.

ВИСНОВКИ

1. Включення до схеми лікування хворих із персистуючою формою фібриляції передсердь як антикоагулянтної терапії НМГ дозволяє достовірно скоротити час до відновлення ритму у порівнянні із застосуванням НФГ або непрямих антикоагулянтів.

2. Застосування НМГ (надропарину, дальтепарину) у хворих із персистуючою формою ФП асоційоване з достовірно більшим і більш швидким приростом ФВЛШ при відновленні ритму порівняно з терапією непрямыми антикоагулянтами.

3. Використання НМГ у складі комплексної терапії ФП супроводжується більш швидким достовірним і таким, що тривало зберігається (до 2 місяців), зниженням вмісту фібриногену при збереженні рівня фібринолітичної активності.

4. Використання НФГ і НМГ у складі комплексної терапії ФП є більш безпечним, ніж стандартна терапія непрямыми антикоагулянтами.

5. НМГ можуть бути використані у лікуванні хворих із персистуючою фібриляцією передсердь як альтернатива стандартній терапії непрямыми антикоагулянтами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Albers G.W., Dalen C.J., Laupacis A. et al. Anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation // *Chest*. – 2001. – Vol. 119. – S.194-206.
2. Arnold A.Z., Mick M.J., Mazurek R.P. et al. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol.19. – P. 851-855.
3. Berger M., Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 82. – P.1545– 1546.
4. Bjerkelund C., Orning O.M. The efficacy of anti-coagulant therapy in preventing embolism related to D.C.

- electrical conversion of atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* 1969. – Vol. 23. – P.208-216.
5. De Luca I. et al. Pre- and post-cardioversion transesophageal echocardiography for brief anticoagulation therapy with enoxaparin in atrial fibrillation patients: a prospective study with a 1-year follow-up // *International Journal of Cardiology*. – 2005. – Vol. 102. – P.447-454.
6. De Luca I., Sorino M., Colonna P. Pre- and post-cardioversion transesophageal echocardiography for brief anticoagulation therapy with enoxaparin in atrial fibrillation patients // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106 Suppl II. – P.706.
7. Morris J.J., Peter R.H., McIntosh H.D. et al. Ex-

perience with cardioversion of atrial fibrillation and flutter // *Am. J. Cardiol.* 1964. – Vol. 14. – P.94–100.

8. Laupacis A., Albers G., Dunn M. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation // *Chest.* – 1992. – Vol. 102 Suppl. – P. 426-433.

9. Klein A.L., Grimm R.A., Murray R.D. et al. For the Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal ecocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1411–1420.

10. Levine M.N., Raskob G., Landefeld S. et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment // *Chest.* – 1995. – Vol.108. – P.276-290.

11. Grimm R.A., Leung D.Y., Black I.W. Left atrial

appendage Tstunningr after spontaneous conversion of atrial fibrillation demonstrated by transesophageal Doppler echocardiography // *Am. Heart. J.* – 1995. – Vol.130. – P.174-176.

12. Roy D., Marchand E., Gagne' P. et al. Usefulness of anticoagulant therapy in the prevention of embolic complications of atrial fibrillation // *Am. Heart. J.* – 1986. – Vol. 112. – P. 1039– 1043.

13. Fuster V., Ryden L.E., Asinger R.W. et al. ACC/AHA guide-lines for management of patients with atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 1266-1286.

14. Weinberg D.M., Mancini G.B. J. Anticoagulation for cardioversion of atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* – 1989. – Vol. 63. – P.745-746.



УДК 614.71:502.175:551.510.42

О.І. Турос

ДО ПИТАННЯ МОНІТОРИНГУ АТМОСФЕРНОГО ПОВІТРЯ ЗА ВМІСТОМ ДРІБНОДИСПЕРСНОГО ПИЛУ

Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва АМН України
м. Київ

Ключові слова: гігієна довкілля,
атмосферне повітря,
дрібнодисперсний пил

Key words: environmental hygiene,
atmospheric air, particule matter

Резюме. Отсутствие мониторинга мелкодисперсной пыли в Украине исключает возможность сравнения содержания взвешенных частиц мелкодисперсной пыли в выбросах от предприятий различного профиля производства без дополнительных исследований и, соответственно анализировать роль некоторых источников загрязнения; данные подфакельных замеров санитарно-эпидемиологической службы и данные инвентаризации промышленных производств относительно загрязнения атмосферного воздуха пылью можно использовать для расчета содержания мелкодисперсной пыли; расчетные данные касаются всей группы мелкодисперсной пыли с диаметром частиц меньше 10 мкм, а для создания профилактических программ необходимо определить вклад пыли с размером частичек 10 и 2,5 мкм.

Summary. Absence of particulate matter dust (PMD) monitoring in Ukraine excludes possibility to compare PMD content in the emissions from various enterprises without any additional research and correspondingly a role of separate sources of pollution; data of undertorch measurements made by sanitary-epidemic service and data of the industrial enterprises inventory on ambient air pollution with dust may be used for the calculation of PMD content; calculated data concern the whole PMD group with a particulate diameter less than 10 μm and to create preventive programs it is necessary to determine part of dust with particulate sizes of 10 and 2,5 μm .

Наукові дослідження в галузі гігієни довкілля свідчать про те, що забруднення атмосферного повітря у містах Європи спричиняє значні збитки здоров'ю населення - призводить до зростання показників смертності, скорочення очікуваної тривалості життя приблизно на рік, підвищення захворюваності дорослих та дітей на бронхолегеневу патологію, погіршення репродуктивних можливостей [4, 9, 12]. Зважаючи на це, 5 конференція „Довкілля для Європи”, яка проходила на рівні міністрів (м. Київ, травень 2003 р.), визнала оптимізацію стандартів якості атмосферного повітря ключовим напрямком для практичної діяльності щодо зниження ризиків забруднення довкілля і закликала Європейське Бюро ВООЗ сприяти державам-членам із регіону Східної Європи, Кавказу та Центральної Азії (СЕКЦА) в підсиленні їх потенціалу [3]. У відповідь на звернення конференції ВООЗ здійснила ряд заходів щодо покращання систем моніторингу атмосферного повітря, до яких належить видання посібника „Рекомендації по качеству воздуха в Европе” (2-е издание 2004 г.) [5], організація міжлабораторних порівнянь в Ессені

(Германія), створення Рамкового плану організації моніторингу зважених часток в атмосфері у країнах СЕКЦА і т. ін.

Було доведено і визнано, що оцінка якості повітря відіграє значну роль в управлінні якістю довкілля, основною метою якого є охорона здоров'я населення. Однак, зважаючи на те, що можливості країн відносно організації моніторингу значно відрізняються, рекомендовано відбирати такі технічні засоби моніторингу і оцінки якості повітря, які б були адаптовані до місцевих умов [2].

У відповідності до загальної Стратегії з охорони довкілля, яка була прийнята на 5-й Міністерській конференції „Довкілля для Європи”, основною метою цього документу є спрямування загальних зусиль на зменшення негативного впливу поллютантів атмосферного повітря на здоров'я населення. При цьому підкреслюється те, що треба виключити ймовірність довгострокового впливу, забезпечити профілактику та знизити рівень експозиції для захисту здоров'я населення.

Для реалізації даної Стратегії були запропоновані основні принципи:

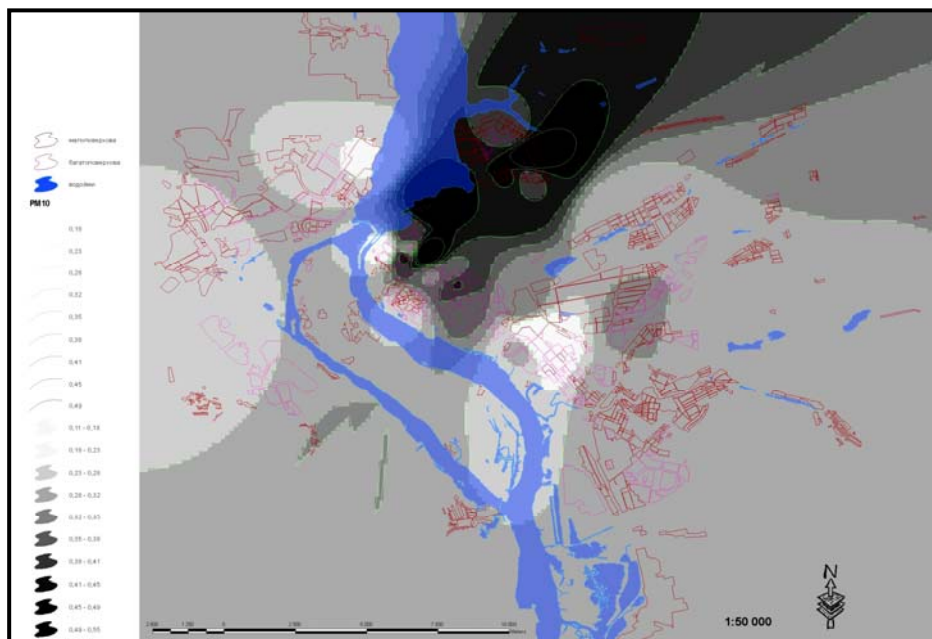
- визначення показників якості атмосферного повітря, які б використовувалися для виключення ймовірності виникнення, запобігання та мінімізації ефектів, шкідливих для здоров'я людини;

- оцінка якості атмосферного повітря за допомогою стандартних (загальноприйнятних) методів моніторингу або методів моделювання;

- інформування щодо викидів у повітря забруднюючих речовин, технологій скорочення викидів по відношенню до джерел забруднення [3].

За останні 10 років значно підвищився інтерес до впливу зважених часток на стан здоров'я населення і, відповідно, обсяг накопичених наукових досліджень, що стосуються висвітлення зв'язку між певними концентраціями в атмосфері дрібнодисперсного пилу з діаметром часток не більше ніж 10 мкм (PM₁₀). Було визнано, що на стані здоров'я населення відбивається як ко-

роткостроковий (середнє значення за 24 години), так і довгостроковий (середнє значення за рік) вплив дрібнодисперсного пилу. Дослідження концентрацій зважених часток, що змінюються щоденно, дозволяють отримати кількісні оцінки впливу зважених часток на здоров'я [8, 11]. Було відмічено, що концентрації, нижчі від 100 мкг/м³, виражені у вигляді щоденної середньої концентрації PM₁₀, мають вплив на показники смертності, статистику потрапляння хворих у стаціонар із приводу респіраторних та серцево-судинних захворювань [1, 9]. Саме з цієї причини в переглянутому варіанті критеріїв якості атмосферного повітря, рекомендованих ВООЗ для країн Європи, не подається рекомендований критерій за короткотерміновими середніми концентраціями [2, 5]. У зв'язку з тим, що дрібнодисперсний пил, як атмосферний полютант, є характерною складовою забруднення повітря в усіх країнах, був створений Рамковий план організації моніторингу зважених часток в атмосфері в країнах СЕКЦА [7].



Просторовий розподіл пилу на території м. Запоріжжя

Україна повинна взяти участь у реалізації цього плану, однак, незважаючи на наявність великої кількості промислових підприємств та щоденне збільшення кількості автотранспорту, моніторинг дрібнодисперсного пилу в країні не здійснюється жодним із суб'єктів державного моніторингу атмосферного повітря [6]. Відповідно, виникла потреба в розрахункових методах визначення середньорічних концентрацій зваже-

них часток, які б могли замінити відсутність моніторингових даних.

Наукова гіпотеза: дані інвентаризації джерел забруднення атмосферного повітря промисловими об'єктами та дані державного моніторингу атмосферного повітря у вигляді підфакельних замірів санітарно-епідеміологічної служби щодо загального забруднення атмосферного повітря пилом можна використовувати для вирахування

вмісту дрібнодисперсного пилу з діаметром часток менше 10 мкм.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктами досліджень служили дані підприємств щодо характеристики викидів, результати моделювання розсіювання пилу на території м. Запоріжжя. Використовувалися методи математичного моделювання. Для валідації результатів використані дані моделювання середньорічних концентрацій пилу та санітарно-хімічного аналізу проб повітря на території м. Запоріжжя.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізувалися дані щодо викидів 30 промислових підприємств, які розташовані в промисловій зоні м. Запоріжжя.

З метою розрахунку середньорічних концентрацій пилу використовували ГІС та програмний комплекс ISCST3 Aermod. За допомогою мульти-спектрального продукту MSI Quick Bird та інструменту створення геобаз даних програмного забезпечення ArcGIS вдалося якісно підготувати інформацію щодо землекористування, метеоумов, щільності та характеристики забудови та характеристики населення для розрахунку середньорічних концентрацій PM₁₀.

Середньорічні концентрації дрібнодисперсного пилу з діаметром часток менше 10 мкм, отримані при використанні методів математичного моделювання в ГІС, свідчать за те, що в усіх рецепторних точках м. Запоріжжя вони перевищують 100 мкг/м³. Результати міжнародних досліджень доводять, що короткотермінові зміни концентрації зважених часток впливають на здоров'я населення навіть при низьких рівнях (менше 100 мкг/м³).

Індивідуальний ризик смерті (IRM) – коливається в межах $1,5-4,1 \cdot 10^{-3}$

Додаткові випадки смертей (AM) складають від 80,07 на 52958 населення в першій рецепторній точці до 762 випадків на 323963 населення у 3 рецепторній точці. Кількість додаткових випадків смертей залежить від кількості населення, що підпадає під експозицію.

Таблиця 1

Середньорічні концентрації пилу та розрахунки середньорічних концентрацій дрібнодисперсного пилу з діаметром часток менше 10 мкм

Рецепторна точка	Концентрація пилу в мг/м ³ (TSP)	Концентрація дрібнодисперсного пилу з діаметром часток менше 10 мкм, мг/м ³ (PM ₁₀)
1	0,33	0,18
2	0,42	0,23
3	0,51	0,28
4	0,58	0,32
5	0,64	0,35
6	0,69	0,38
7	0,74	0,41
8	0,81	0,45
9	0,89	0,49

Примітка: * Розрахунок внеску PM₁₀ визначався як 0,55 від загального обсягу TSP

Автор висловлює подяку Головному державному санітарному лікарю Запорізької області Севальневу А.І., завідувачому відділом санітарно – епідеміологічної станції м. Запоріжжя Тулушеву Є.О., н.с. лабораторії еколого-гігієнічної безпеки ДУ „ІГМЕ АМНУ” Картавцеву О.М., н.с. лабораторії гігієни атмосферного повітря та оцінок ризику ДУ „ІГМЕ АМНУ” Петросян А.А. за надання необхідної інформації та участь у проведенні досліджень.

Таблиця 2

Додаткові випадки смерті, викликані мілкодисперсним пилом із діаметром часток до 10 мкм (PM₁₀)

Рецепторна точка	Концентрація мілко дисперсного пилу з діаметром часток менше 10 мкм, мг/м ³ (PM ₁₀)	Населення (абс.)	Середній індивідуальний ризик смерті (IRM)	Додаткові випадки смерті від PM ₁₀ (AM)
1	0,18	52958	0,001512	80,07
2	0,23	62146	0,001932	120,07
3	0,28	323963	0,002352	762,00
4	0,32	144292	0,002688	387,86
5	0,35	61695	0,00294	181,38
6	0,38	78978	0,003192	252,10
7	0,41	57280	0,003444	197,27
8	0,45	21849	0,00378	82,59
9	0,49	31639	0,004116	130,20

ВИСНОВКИ

1. Відсутність моніторингу дрібнодисперсного пилу в Україні виключає можливість порівняння вмісту зважених часток дрібнодисперсного пилу у викидах від підприємств різного профілю виробництва без додаткових досліджень і, відповідно, аналізувати роль окремих джерел забруднення.

2. Дані підфакельних замірів санітарно-епідеміологічної служби та дані інвентаризації про-

мислових підприємств щодо загального забруднення атмосферного повітря пилом можна використовувати для розрахунку вмісту дрібнодисперсного пилу.

3. Розраховані дані стосуються всієї групи дрібнодисперсного пилу з діаметром часток менше 10 мкм, а для створення профілактичних програм необхідно визначати внесок пилу з розміром частинок 10 і 2,5 мкм.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Климат, качество атмосферного воздуха и здоровье москвичей.-М.: НИЦ-ПРИНТ,2006.-255с.
2. Мониторинг качества атмосферного воздуха для оценки воздействия на здоровье человека. – Копенгаген: 2001.- 293 с.
3. 5-я пан- европейська конференція міністрів „Довкілля для Європи”: Матеріали та документи. – К., 2004. – С.62-64.
4. Ревич Б.А. Роль окружающей среды как фактора смертности населения России // <http://www.demoscope.ru/weekly/2005/0227/analit02.php>.
5. Рекомендации по качеству воздуха в Европе / Пер. с англ. – М.: Весь мир, 2004. – 312с.
6. Управление качеством атмосферного воздуха на основе факторов здоровья в странах Восточной Европы, Кавказа и Центральной Азии: Отчет о консультативном совещании ВОЗ. – М., 2005. - 59 с.
7. Baumann R., Kryzanowski M., Чичерин С. Рамочный план организации мониторинга взвешенных веществ в атмосфере в странах Восточной Европы, Кавказа и Центральной Азии. – Бонн: ВОЗ, 2006. – 52с.
8. Health Aspects of Air Pollution with Particulate Matter, Ozone and Nitrogen Dioxide. Report on a WHO Working Group. – Bonn: 2003. – 94p.
9. Jedrychowski W., Maugeri U., Jedrychowskfa-Bianchi I. In search for epidemiologic evidence on air quality and health in children and adults. – Krakow: 2000. – 450p.
10. Kryzanowski M. Health effects of transport-related air pollution. – Copenhagen: 2005. – 190p.
11. Kryzanowski M., Clench-Aas J. Quantification of health effects related to SO₂, NO₂, O₃ and particulate matter exposure. Report from the Nordic Expert Meeting Oslo, 15-17 October, 1995. – Bilthoven: WHO, 1996. – 142 p.
12. WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Global update 2005. Summary of risk assessment. – Geneva, 2006. – 20 p.



УДК 613.62:35.088.2:685.34

**В.И. Моргачева,
Л.Г. Кондакова,
Н.Д. Дзыгал,
И.В. Шевченко**

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УСЛОВИЙ ТРУДА И ВЫПУСКАЕМОЙ ПРОДУКЦИИ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ ОБУВНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

*Днепропетровская городская санитарно-эпидемиологическая станция
(главный врач - к. мед. н. А.П.Штепа)*

Ключевые слова: обувное производство, вредные условия труда, заболеваемость работников, производственный контроль

Key words: shoe industry, harmful working conditions, morbidity of workers, industrial inspection

Резюме. Проведена комплексная оценка условий и характера труда работников обувной промышленности. По показателям условий труда, тяжести и напряженности работа основных профессиональных групп обувщиков относится к 3 классу 2-3 степени вредности. Анализ результатов медицинских осмотров показал, что чаще патология встречается у работников основных профессий и особенно у работников, связанных с влиянием химических веществ. Производственный контроль за условиями труда работников обувного производства недостаточ-

ный. Проведены лабораторные исследования по показателям безопасности образцов обуви, выпускаемой на подконтрольных объектах. Разработаны методические рекомендации по организации производственного контроля на объектах, занятых производством и реализацией обуви.

Summary. A complex estimation of working conditions and character of work of shoe industry workers was conducted. By parameters of working conditions, gravity and intensivity, the work of the main professional groups of shoe-makers falls into 3 class of 2-3 degree of harmfulness. The analysis of medical examinations results showed, that pathology occurs more often in the workers of the main trades and especially in the workers, exposed to chemical agents. Industrial inspection over the working conditions of shoe industry workers is insufficient. Methodical recommendations on organization of industrial inspection at objects engaged in manufacture and realization of foot-wear are developed.

Исследованию условий и характера труда, а также состояния здоровья работающих некоторых профессий в обувном производстве посвящен ряд работ [4], имеется публикация результатов многопараметрического воздействия производственных факторов на обувщиков [15]. Установлена причинно - следственная связь смертности от рака печени и лимфолейкозов через 20 лет после начала работы с профессиональной экспозицией хлоропрена. В результате многочисленных зарубежных исследований в области эпидемиологии профессионального рака производство обуви отнесено МАИР к канцерогенно-опасным по кожаной пыли, бензолу [15]. В литературе имеются материалы исследований канцерогенной опасности хлоропрена [16], который является составной частью клея.

Причиной изучения условий труда обувщиков явилось групповое отравление трикрезилфосфатом работников «подпольного» частного предприятия по изготовлению обуви при использовании клея неизвестного происхождения, не имеющего гигиенического заключения.

Целью настоящей работы было изучение и проведение комплексной оценки условий и характера труда, состояния здоровья обувщиков, разработка оздоровительных мероприятий и улучшение качества надзора за предприятиями по изготовлению обуви.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведены гигиенические, эргономические, статистические исследования. Для оценки состояния воздушной среды в производственных помещениях использованы протоколы лабораторных исследований воздуха рабочей зоны, выполненных при ведомственном контроле и при осуществлении госнадзора за действующими предприятиями за 3 года. Всего выполнено 1530 анализов воздуха рабочей зоны по утвержденным методикам на содержание вред-

ных веществ 24 наименований; 246 замеров физических факторов производственной среды (шума, вибрации, микроклимата, освещенности); изучены элементы трудовой деятельности, выполняемые работниками основных и вспомогательных профессий; проведены эргономические исследования тяжести и напряженности труда. Оценка условий труда дана в соответствии с Гигиенической классификацией труда ГН 3.3.5-3.3.8; 6.6.1-083-2001г. (ГКТ).

С целью определения взаимосвязи профессиональной деятельности с состоянием здоровья проанализированы результаты периодических медицинских осмотров и заболеваемость с временной утратой трудоспособности обувщиков за 3 года методом полицевого учета.

Изучена технология производства обуви различного назначения (сезонной, мужской, женской, детской, ортопедической) на предприятиях города. Проведено исследование 69 образцов выпускаемой продукции, проведена оценка степени миграции вредных веществ из обуви в модельных условиях эксплуатации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Производство обуви состоит из 4 основных этапов. Изготовление деталей низа обуви (подошвы, стелек) из натуральной кожи, резины, картона, других материалов традиционно осуществляется вырубочным способом на прессовом оборудовании с помощью специальных металлических резаков. Вырубка производится на прессах с ножным педальным управлением. В настоящее время широко используются подошвы для обуви, изготовленные литьевым методом из различных полимерных материалов. В закрытом производстве из кож, меха, тканей изготавливаются детали верха обуви. При этом используются пресс рубочный ПВГ -8-Ф, пресс ПВГ-10, пресс ПВП8-1600, пресс НПЕ, штамповочная машина «Калпога», машина Дн-1, машина 04163РЗ,

закройный нож для ручного раскрой. В заготовительном производстве детали верха обуви скрепляются ниточным способом или клеевым методом, образуя заготовку обуви. В сборочном производстве осуществляется прикрепление низа обуви к заготовке гвоздевым, рантовым, клеевым способом. При выполнении операций по изготовлению обуви работники подвергаются воздействию неблагоприятных производственных факторов.

Анализ результатов лабораторных исследований воздуха рабочей зоны обувщиков показал, что в 52,5% проб вредные вещества не обнаруживались. К ним относятся акронитрил, аммиак, винила хлорид, дибутилфталат, стирол, тиурам, толуиленидиизоцианат, уксусная кислота.

Ниже ПДК концентрации вредных веществ в 45,7% проб воздуха на содержание хромового ангидрида, ацетона, ацетатов, толуола, хлоропрена. Превышения ПДК имели место в 1,8% случаев и отмечены на рабочих местах сборщика стелек (по бензолу), намазчиков клеем (по бензолу, ксилолу, фенолу, формальдегиду), раскройщика (по пыли хлопчатобумажной), шероховщика (по кожевенной пыли). Условия труда обувщиков по большинству вредных химических веществ можно отнести ко 2-му классу «допустимые»; к 3-му классу 1,3,4 степени вредности – по бензину, бензолу, ксилолу, пыли кожевенной и хлопчатобумажной, фенолу, формальдегиду на рабочих местах сборщика стелек, намазчика клеем, шероховщика, раскройщика.

Таблица 1

Загрязненность воздуха рабочей зоны обувщиков вредными веществами

Наименование вещества	Количество исследований	Мин.-макс.	ПДК в мг/м ³	Класс условий труда	Примечание (отмечены значительные единичные превышения ПДК)
		средняя в мг/м ³			
Акрилонитрил	27	< 0,27	0,5	2	
Аммиак ^x	48	<1-4,5	20,0	2	
Ангидрид хромовый ^x	34	<0,002-0,0034	0,01	2	
Ацетон ^x	102	<0,2-99,4	200,0	2	
Бензин ^{xxx}	76	<5-64,6; 164,7	100,0	2, 3.1	На рабочем месте сборщика стелек на прессе в 1,6 раза
Бензол	9	8,38-20,1 13,1+-1,8	15,0	3. 3.1	На рабочем месте намазчика в 1,3 раза
Бутилацетат ^x	123	<50-23	200,0	2	
Винилацетат ^x	15	<50-82	200,0	2	
Винила хлорид	15	<2	5,0	2	
Дибутилфталат	12	<0,15	0,5	2	
Ксилол ^{xxx}	36	<2,5-19,7; 130,0	50,0	2, 3.1	На рабочем месте намазчика клеем в 2,6 раза
Стирол	81	<2	30,0	2	
Тиурам ^x	45	<0,25	0,5	2	
Толуол ^x	78	<25-35,5	150,0	2	
Толуиленидиизоцианат	3	<0,0025	0,05	2	
Уксусная кислота	3	<0,25	0,5	2	
Пыль кожи ^{xxx}	96	<0,1-3,50 28,0	4,0	2, 3.3	На рабочем месте шероховщика в 6,5 раза
Пыль х/бумажная	54	0,1-3,0 1,5+-0,6	2,0	2, 3.3	На рабочем месте раскройщика в 1,5 раза
Пыль резины	30	0,84-1,85 1,3+-0,4	4,0	2	
Пыль синтетич. ^x	24	<0,1-1,58	5,0	2	
Фенол	164	<0,12-0,87	0,3	2, 3.1	На рабочем месте намазчика в 2,9 раза
Формальдегид ^{xxx}	213	<0,05- 0,37;4,2	0,5	2, 3.4	На рабочем месте намазчика в 8,4 р.
Хлоропрен ^x	6	<0,0088-0,0091	0,05	2	
Этилацетат ^x	237	<50-84,2	200,0	2	
Всего	1531				

Примечание: ^x средняя концентрация не рассчитывалась по тем веществам, где имелись концентрации ниже чувствительности метода исследований; ^{xxx} - отмечены единичные значительные превышения ПДК, в разработку средних концентраций не вошли.

Уровни шума на рабочих местах обувщиков в пределах от 62 до 98 дБА. В зависимости от напряженности труда, связанной с категорией зрительных работ, допустимые уровни шума 60 и 70 дБА [13] превышены на рабочих местах вырубщиков деталей, раскройщиков, сборщиков (швей), полировщиков, модельеров-колодоч-

ников на 2-25 дБА, условия труда работников этих профессий относятся к 3 кл. 1,2,3 степени вредности. В пределах допустимых уровни шума на рабочих местах затяжников, намазчиков, условия труда этих работников относятся ко 2-му классу по этому фактору.

Таблица 2

Уровни шума на рабочих местах обувщиков

Наименование профессии	Категория зрительных работ	Класс напряженности труда	Уровни шума в дБА		Класс условий труда
			мин.-макс.	допустимые	
			средние		
Вырубщик деталей	IVa	3.1	86	70	3.2
Раскройщик (пресс ПВГ -8)	IVб	3.1	62-74 69+-2,53	60	3.1
Сборщик (швея), класс машин 330,332, 430, PFAF, 01280,491,335,334	IIIa	3.1	66-79 76,2+-1,45	70	3.1
Сборщик (швея) класс машин 1102	IIIa	3.1	91-98 94+-0,72	70	3.2, 3.3
Полировщик	IVб	2	91	80	3.2
Затяжчик	IVб	2	66	80	2
Намазчик клеем	IVб	2	72-77 75+- 1,08	80	2
Сборщик обуви (взьерошивальщик), станок Binsovas	IVб	2	78-97 87,5+-0,18	80	2, 3.3
Модельер- колодочник (пресс для растяжки обуви 756L-4-1)	IVв	3.2	79	60	3.1
Обработчик деталей верха обуви, машина «Фортуна»	IVв	3.2	66-73 69,5+-1,26	60	3.1

Напряженность труда по нагрузке на зрительный анализатор относится к 3-му классу 1-й, 2-й степени вредности у работников в профессии вырубщик деталей, раскройщик, сборщик верха обуви (швей), затяжчик, модельер-колодочник,

обработчик деталей верха обуви в связи с объектом различения до 0,3 мм, от 0,3 мм до 1,0 мм и временем сосредоточенного наблюдения более 50% времени смены.

Таблица 3

Уровни вибрации на рабочих местах обувщиков

Наименование профессии	Оборудование	Уровни вибрации в дБ		Класс условий труда
		локальной мин.-макс. средн.	общей	
Сборщик деталей обуви (швея)	Швейные машины Класса 491,330,430, 1102,334	66-106 90,5 ±3,69	70	2
Шероховщик	Станок Binsovas	97	-	2
Затяжчик	Верстак	70	-	2
Вырубщик	Вырубочный пресс	-	67	2
Раскройщик	Раскройный пресс	-	86	2

Освещенность на рабочих местах обувщиков

Наименование профессии	Разряд зрительных работ	Нормативное значение в ЛК	Фактическая освещенность макс.-мин.	Класс условий труда
			средн.	
Раскройщик	IIб	750	440-1700 846±16,87	3.1
Сборщик верха обуви и подошвы (швей)	IIIа	2000	230-4200 1516±16,99	3.2
Сборщик верха обуви (приклеивание подошвы)	IVб	200	450-700 575±29,5	2
Сборщик (взъерошивание)	IIв	500	520	2

Уровни вибрации локальной и общей не превышают допустимых, условия труда работников относятся ко 2-му классу.

Освещенность рабочих поверхностей на рабочих местах раскройщиков и сборщиков обуви (швей) ниже допустимых уровней, условия труда соответствуют классу 3, 1-й и 2-й степени вредности. Условия труда сборщиков обуви на приклеивании подошвы и взъерошивании соответствуют 2-му классу.

Тяжесть труда затяжчиков, модельера-раскройщика, модельера – колодочника относится к 3-му классу 2-й степени вредности в связи с фиксированной рабочей позой более 50% времени смены; труд сборщика ниточным и клеевым методом, намазчика, отделочника обуви относится к 3-му классу 1-й степени вредности в связи с фиксированной рабочей позой до 50%

времени смены; труд раскройщика жестких кож, раскройщика- модельера, отделочника- упаковщика, аппретурщика относится к 3-му классу 2-й степени вредности в связи с нахождением в позе стоя более 80% времени смены. По количеству вынужденных наклонов тяжесть труда сборщика верха обуви и раскройщика-модельера относится к 3-му классу 1 степени вредности.

Согласно ГКТ, трудовая деятельность вырубщиков по шуму, кожаной пыли, тяжести труда относится к 3 классу 2,3-й степени, то есть к вредным производствам (табл.5). Внедрение в технологии готовых деталей низа обуви, изготовленных литьевым методом на других предприятиях, значительно сократило количество работников, занятых вырубкой подошв в условиях влияния повышенного производственного шума, кожаной пыли.

Таблиця 5

Характеристика основных факторов производственной среды при изготовлении обуви на рабочих местах вырубщиков деталей низа обуви

Фактор	Класс опасности химического вещества	Особенности действия на организм химического фактора	Нормативный уровень	Фактическое значение <u>мин-макс.</u> средн.	Превышение ПДК (раз) ПДУ(до...)	% проб, замеров с прев. ПДК, ПДУ	Класс условий труда
1.Химический фактор (мг/м³)							
Пыль кожи	4	А,Ф,К	4	<0,1-28	7	20	3.3
Пыль резины	4	Ф,К	4	<1,1-1,8	0	0	2
2.Шум (дБА)							
			70	86	16	100	3.2
3.Вибрация (дБ)							
Общая			112	67	0	0	2
			Тяжесть труда				3.2
			Напряженность труда				3.1
			Общая оценка условий труда				3.3

Примечание: А-аллерген; К-канцероген; Ф – фиброгенное действие.

Технологический процесс закройного производства по большинству химических веществ и вибрации относится ко 2-му классу, к 3-му классу 1,2 степени вредности по шуму, тяжести и напряженности труда. Внедрение новой технологии в раскройном производстве, использующей вместо ударного метода выдавливание, привело к ликвидации вибрации и к снижению

шума, улучшению состояния воздушной среды. Однако имеют место единичные значительные превышения ПДК пыли кожаной до 6,5 раза, пыли хлопчатобумажной до 1,5 раза (табл.6).

В заготовочном производстве с помощью клеевых и ниточных методов собираются заготовки верха обуви.

Таблица 6

Характеристика основных факторов производственной среды при изготовлении обуви на рабочих местах раскройщиков

Фактор	Класс опасности вещества	Особенности действия на организм химического фактора	Нормативный уровень	Фактическое значение <u>мин-макс.</u> средн.	Превышение ПДК (раз) ПДУ (до...)	% проб, замеров с превышением ПДК, ПДУ	Класс условий труда
1. Химический фактор (мг/м³)							
Аммиак	4	Р	20	<1,0-4,5	0	0	2
Акрилонитрил	2	А, К	0,5	<0,27	0	0	2
Бутилацетат	4	Н, Р	200	<5,0-50,0	0	0	2
Этилацетат	4	Н, Р	200	<5,0-5,1	0	0	2
Пыль кожи	4	А, Ф, К	4	<0,02-1,7; (26,0)	в 6,5 раза	11	2, 3,3
Пыль резины	4	А, Ф, К	4	<1,1-1,85	0	0	2
Пыль синтетическая	4	А, Ф	6	<0,1-1,55	0	0	2
Пыль хлопчатобумажная	4	А, Ф	2	0,1-3,0 1,5+-0,6	в 1,5 раза	8,3	2, 3,2
Ангидрид хромовый	1	А, К, Р	0,01	<0,002-0,005	0	0	2
Винила хлорид	1	К, Н, Э	5,0	<1,25-2,0	0	0	2
Фенол	2	Э	0,3	<0,12-0,133	0	0	2
Формальдегид	2	О, А, Р, М, К, Э	0,5	<0,05-0,25	0	0	2
Стирол	3	Н, Э	30	<1,0-2,0	0	0	2
Дибутилфталат	2	Р, Э	0,5	<0,15	0	0	2
2.Шум (дБА)			60	62-74 69±2,53	14	72	3.1
3.Вибрация (дБ)			92	70-86	0	0	2
4.Освещенность (ЛК)			750	440-1700 846±16,87	310	20	2,3,1
		Тяжесть труда					3.2
		Напряженность труда					3.1
		Общая оценка условий труда					3.3

Примечание: О- вещество, опасное развитием острого отравления; Р- раздражающий эффект; А-аллерген; К-канцероген; Н- наркотическое действие; Ф- фиброгенное действие; М- мутагенное действие; Э - эмбриотропное действие.

Наиболее многочисленную группу в этом производстве составляют швеи, выполняющие скрепление деталей верха обуви на швейных машинах различных классов. Условия труда этой группы работников по шуму зависят от класса машин, создающих шум в пределах 66-79 дБА и 91-98 дБА, и относятся соответственно к 3 классу 1-й и 3-й степени вредности. Условия труда швей по вибрации и химическим факторам допустимы, по тяжести и напряженности труда

относятся к 3 классу 2-й и 1-й степени вредности в связи с напряжением зрительного анализатора, временем сосредоточенного внимания и рабочей позой (табл.7). Швеи работают на плоских и колонковых швейных машинах. Из-за конструктивных особенностей при работе на колонковых машинах отсутствует опора для рук – более 50% времени швеи удерживают их на весу, что приводит к увеличению статических нагрузок.

Характеристика основных факторов производственной среды при изготовлении обуви на рабочих местах сборщиков верха обуви (швей)

Фактор	Класс опасности химического вещества	Особенности действия на организм химического фактора	Нормативный уровень	Фактическое значение <u>мин-макс.</u> средн.	Превышение средних значений ПДК (раз) ПДУ (до...)	% проб, замеров с превышением ПДК, ПДУ	Класс условий труда
1. Химический фактор (мг/м³)							
Аммиак	4	Р	20,0	<1,0	0	0	2
Ацетон	4	Р, Н,Э	200,0	<2,0-83,6	0	0	2
Акрилонитрил	2	А, К	0,5	<0,25	0	0	2
Бензин	4	Н,Э	100,0	<5-64,9	0	0	2
Бутилацетат	4	Н	200,0	<5-23,0	0	0	2
Винилацетат	4	Н	200,0	<5-2,8	0	0	2
Этилацетат	4	Н	200,0	<5-84,0	0	0	2
Пыль кожаная	4	А,Ф	4,0	<0,1-2,9	0	0	2
Ангидрид хромовый	1	А, К	0,01	<0,002	0	0	2
Винила хлорид	1	К, Н	5,0	<2,0	0	0	2
Фенол	2	Э	0,3	<0,12-0,145	0	0	2
Формальдегид	2	О, А, Р, К, М, Э	0,5	<0,25-0,42	0	0	2
Ксилол	3	Н, Р,Э	50,0	<5-9,7	0	0	2
Толуол	3	Н, Р,Э	150,0	<25	0	0	2
Стирол	3	Р, Н	30,0	<2-15,0	0	0	2
2.Шум (дБА)			70	66-79	6	79,3	3.1
класс машин 330, 332, 430, 334				76,2 ±1,45			
класс машин 1102			70	91-98	24	100,0	3.3
				94±0,72			
3. Вибрация (дБ)			112	66-106	0	0	2
локальная				90,5±3,69	0	0	2
общая			92	70	0	0	2
4. Освещенность (ЛК)			2000	230-4200	484	62	3.2
				1516±16,99			
			Тяжесть труда				3.2
			Напряженность труда				3.1
			Общая оценка условий труда				3.3

Примечание: О – вещество, опасное развитием острого отравления; Р - раздражающий эффект; А - аллерген; К - канцероген; Н - наркотическое действие; Ф - фиброгенное действие; М - мутагенное действие; Э - эмбриотропное действие.

На этапах заготовки верха обуви и ее сборки работают намазчики клея. В основном это ручной метод нанесения кисточкой резинового, полихлоропренового, полиуретанового клеев. Условия труда этой группы работников относятся ко 2-му классу «допустимые» по шуму, вибрации, напряженности труда; к 3 классу 1,2-й степени вредности по тяжести труда (по рабочей позе) и загрязнению воздуха рабочей зоны парами бензола, фенола, ксилола, формальдеги-

да. В воздух рабочих помещений могут поступать аммиак, бензин, ацетаты, стирол, хлоропрен, однако их концентрации были значительно ниже ПДК или не обнаруживались (табл.8).

На последнем этапе изготовления обуви – ее сборке – используются клеевые методы крепления с применением термосплавов. В воздух рабочей зоны могут поступать этилацетат и этиленгликоль, однако их концентрация значительно ниже ПДК. По микроклимату и рабочей позе

условия их труда относятся ко 2-му, 3-му классу 2 степени.

Условия труда затяжчиков обуви по химическому фактору, шуму, вибрации, освещен-

ности, напряженности труда относятся ко 2-му классу «допустимые», по тяжести труда и микроклимату – к 3 классу 1,2 степени вредности (табл.9).

Таблица 8

Характеристика основных факторов производственной среды при изготовлении обуви на рабочих местах намазчиков клеем

Фактор	Класс опасности химического вещества	Особенности действия на организм химического фактора	Нормативный уровень	Фактическое значение <u>Мин-Макс.</u> средн.	Превышение средних значений ПДК (раз) ПДУ (до...)	% проб, замедлений с прев. ПДК, ПДУ	Класс условий труда
1. Химический фактор (мг/ м³)							
Аммиак	4	Р	20,0	<4,0	0	0	2
Бензин	4	Н,Э	100,0	<0,4-27,3	0	0	2
Бензол	2	К, Н,Э	15,0	8,38-21,1 13,1±1,8	0	50	3.1
Бутилацетат	4	Н	200,0	<50,0	0	0	2
Этилацетат	4	Н	200,0	<50,0	0	0	2
Фенол	2	Э	0,3	0,12-0,85 0,49±0,2	1,6	20	3.1
Ксилол	4	Н, Р,Э	500	19,7-130,0 74,8±6,0	1,49	30	3.1
Стирол	3	Н, Р	30,0	<2,0	0	0	2
Формальдегид	2	О.А, К, М, Э, Р	0,5	0,37-4,2 1,3±0,2	2,6	12	3.2
Хлоропрен	1	К, Э	0,05	0,0088-0,0091 0,00885±0,02	0	0	2
2.Шум (дБА)							
			80	72-77 75±1,08	0	0	2
3.Освещенность (ЛК)							
			200	450-700 575±80	0	0	2
Тяжесть труда							3.1
Напряженность труда							2
Общая оценка условий труда							3.2

Примечание: О – вещество, опасное развитием острого отравления; Р - раздражающий эффект; А -аллерген; К - канцероген; Н - наркотическое действие; М - мутагенное действие; Э – эмбриотропное действие.

В производстве обуви работает 77,4% женщин, труд которых используется на основных производственных операциях. Основными профессиями являются закройщица, швея, клейщица, сборщица обуви. Мужчины преимущественно заняты на вспомогательных работах (слесарями–шлифовщиками, электромонтерами, фрезеровщиками). На работников со стажем работы более 20 лет приходится 42,8%, от 10 до 20 лет - 22,7%, от 5 до 10 лет -16,5%, до 5 лет-18%.

При медицинских осмотрах выявлено лиц с различными заболеваниями 51,2% от общего количества осмотренных. Лиц с выявленной па-

тологией больше среди работников, занятых непосредственно изготовлением обуви, 58,4%. У работников вспомогательных профессий лиц с выявленной патологией -31,5%. Чаще патология встречается у работников, связанных с влиянием химических факторов (сборщиков обуви с использованием клеев и отделочников-ретушировщиков), и составляет 68,9%. Среди работников, у которых основными вредными факторами являются физические (шум, вибрация) и пыль: - раскройщиков, взъерошивальщиков, вырубщиков, сборщиков обуви на швейных машинах, выявлено лиц с патологией 40%. Наиболее часто

встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, опорно-двигательного аппарата. Регистрируются новообразования половой сферы, щитовидной железы, кожи и подкожной клетчатки, мышц, лимфатической системы, органов пищеварения.

В структуре заболеваемости с временной утратой трудоспособности по больничным лис-

там в случаях за 3 года 57,6% занимают простудные заболевания, грипп, ОРВИ; 7,9% приходится на болезни сердца и сосудов ; 6,1% -на болезни органов пищеварения; 6,4% -на болезни опорно-двигательного аппарата; 4,9% занимают новообразования; 2,55% приходится на болезни крови, нервов и кожи.

Таблица 9

Характеристика основных факторов производственной среды при изготовлении обуви на рабочих местах затыжчиков обуви

Фактор	Класс опасности химического вещества	Особенности действия на организм химического фактора	Нормативный уровень	Фактическое значение <u>мин-макс.</u> средн.	Превышение средних значений ПДК (раз) ПДУ (до...)	% проб, замеров с прев. ПДК, ПДУ	Класс условий труда
1. Химический фактор (мг/м³)							
Ацетон	4	Н, Э	100,0	2,0-9,67 5,6±0,6	0	0	2
Бензин	4	Н, Э	100,0	<50,0	0	0	2
Бутилацетат	4	Н	200,0	<50,0	0	0	2
Винилацетат	4	Н	200,0	<50,0	0	0	2
Этилацетат	4	Н	200,0	<50,0	0	0	2
Пыль кожаная	4	А,Ф, К	4,0	0,84-1,36 1,1±0,7	0	0	2
Ангидрид хромовый	1	А, К	0,1	0,002-0,0039 0,0029	0	0	2
Винил хлорид	1	К, Э	5	<2,0	0	0	2
Фенол	2	Р,Э	0,3	<0,12-0,128	0	0	2
Формальдегид	2	О, А, Р, М, Э	0,5	<0,05	0	0	2
Ксилол	3	Н, Р, Э	50,0	<25	0	0	2
Толуол	3	Н, Э	150,0	<25	0	0	2
Стирол	3	Р, Н, Э	30,0	<2	0	0	2
ДБФ	2	Р,Э	0,5	<0,15	0	0	2
Кислота уксусная	3	Р	5,0	<2,5	0	0	2
2. Шум (дБА)			80	60	0	0	2
3. Вибрация (дБ) локальная			92	70	0	0	2
4. Освещенность (ЛК)			500	550	0	0	2
Тяжесть труда							3.2
Напряженность труда							2
Общая оценка условий труда							3.2

Примечание: О – вещество, опасное развитием острого отравления; Р - раздражающий эффект; А-аллерген; К - канцероген; Н - наркотическое действие; Ф - фиброгенное действие; М - мутагенное действие; Э - эмбриотропное действие

Показатели заболеваемости в случаях на 100 работающих в среднем за год всего по болезням составили 101,7; простудными болезнями, ОРВИ и гриппом – 60,6; болезнями сердца и сосудов – 5,0; новообразованиями – 3,3; опорно-двигательного аппарата – 4,5; крови – 1,25; нервов – 0,75; кожи – 0,5.

При изучении влияния производственных

факторов на заболеваемость работников основных профессий (вырубщиков, раскройщиков, сборщиков, полировщиков, ретушировщиков, сапожников, затыжчиков обуви) в возрасте 30-40 лет по поводу новообразований и предраковых болезней по методу Спирмена [7] установлена высокая степень корреляции (K=+0,87) со стажем работы в условиях влияния кожаной

пыли, бензола, хлоропрена, формальдегида, хромового ангидрида, винилхлорида. Корреляционная связь заболеваний костно-мышечной и периферической нервной системы с характером труда - тяжести по рабочей позе у работников основных профессий ($K=+0,3$) - слабая.

При продолжении работы в производстве обуви у работников со стажем свыше 20 лет в возрасте 41-68 лет заболеваемость новообразованиями увеличивается в 1,14 раза; а полирадикулопатиями, артрозами, другими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы – в 4,3 раза.

При оценке состояния производственного контроля за условиями труда работников обувного производства установлено, что предприятиями не обеспечиваются требования ГОСТа по проведению лабораторного контроля за уровнями шума, вибрации, лабораторного контроля за воздухом рабочей зоны с учетом требуемой кратности; практически не исследуется воздух рабочей зоны на хлоропрен при использовании полихлоропропенового клея; недостаточно исследуется бензол на рабочих местах намазочным клеем. Недостатки в организации производственного контроля за соблюдением санитарных норм и правил на предприятиях можно объяснить отсутствием в Украине аналогичных действующих в Российской Федерации «Санитарных правил по организации и проведению производственного контроля за соблюдением санитарных правил и выполнением санитарно-противоэпидемических мероприятий» [14]. Неполные сведения о вредных веществах, подлежащих контролю в воздухе рабочей зоны, содержатся в нормативных документах (ТУ), заключениях гигиенической экспертизы на сырье, материалы [2, 3].

Проведенные лабораторные исследования образцов обуви выявили миграцию вредных веществ в пределах допустимого уровня в 20,3% исследуемых проб, из них: формальдегида – 5,8%, ксилола – 4,3%, фенола – 7,2%, аммиака – 2,8%. Всего подлежал контролю уровень миграции из готовых изделий в воздушную и модельную среды аммиака, формальдегида, фенола, стирола, толуола, орто-, мета- и пара-изомеров ксилола, бутилацетата, этилацетата, винилацетата, капролактама, альтакса, каптакса, толуилндиизоцианата, гексаметилендиамина, фурфурола, диоктилфталата, в зависимости от применяемого сырья и требований, предъявленных в гигиенических заключениях на продукцию.

Для улучшения организации профилактической

работы на предприятиях обувной промышленности нами разработаны «Методические рекомендации по организации и проведению производственного контроля на объектах, занятых производством и реализацией обуви», утвержденные приказом Главного государственного санитарного врача города 21.07.2003г.

Методические рекомендации предназначены для юридических лиц, индивидуальных предпринимателей, физических лиц, осуществляющих производство, реализацию обуви, а также для учреждений государственной санитарно-эпидемиологической службы города. Документ содержит требования к порядку организации и проведения производственного контроля за условиями труда, за соблюдением требований безопасности обуви, а также требования к организации госнадзора за проведением производственного контроля.

ВЫВОДЫ

1. В обувном производстве при традиционной технологии условия труда основных профессиональных групп по комплексной оценке вредных факторов по «Гигиенической классификации труда» (ГН 3.3.5-3.3.8; 6.6.1-083-2001г.) в основном относятся к 3-му классу 2-3 степени вредности. Внедрение новой технологии использования готовых подошв, изготовленных литьевым методом, замена прессов вырубочных прессами выдавливания сократили количество вырубщиков, подвергающихся воздействию высокого уровня шума и вибрации, улучшили условия труда раскройщиков деталей обуви.

2. При медицинских осмотрах лиц с выявленной патологией больше среди работников, занятых непосредственно изготовлением обуви, чем у работников вспомогательных профессий. Чаще патология встречается у работников, связанных с влиянием химических факторов.

3. Установлена связь между опухолевыми заболеваниями, заболеваниями костно-мышечной и периферической нервной системы и производственными факторами условий и характера труда обувщиков.

4. Производственный контроль за условиями труда обувщиков на предприятиях недостаточен за воздухом рабочей зоны на хлоропрен, бензол; не выдерживается периодичность контроля, и он является выборочным на рабочих местах с источниками шума, локальной и общей вибрации.

5. Соблюдение технологических режимов и соответствие применяемого сырья согласованному с органами госнадзора позволило про-

изводит выпуск продукции, безопасной для здоровья населения.

6. Разработаны методические рекомендации для специалистов санэпидслужбы и предприятий

обувной промышленности города по проведению производственного контроля за условиями труда работников обувной промышленности.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бархударян М.С., Улоян С.М. Тепловое состояние и биологический возраст работниц обувного производства // Медицина труда и пром. экология. - 2001. - №6. - С.38-40.

2. Висновок державної санітарно-гігієнічної експертизи від 30.08.2002р. №5.10/31347 „Клеї поліуретанові та поліхлоропренові”. (Туреччина).

3. Висновок державної санітарно-гігієнічної експертизи від 27.03.2002р. №911 „Клей універсальний поліхлоропреновий”. (Україна).

4. Гигиеническая характеристика условий труда при изготовлении и использовании силиконовых матриц в обувном производстве / Благодарная О.А., Дьякова Г.А., Власова Л.А. и др. // Гигиена труда. - 1985. - №8. - С. 54-56.

5. Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу, затверджена наказом МОЗ України 27 грудня 2001р. №528.

6. Державні санітарні норми виробничої загальної та локальної вібрації ДСНЗ.3.6.039-99.

7. Догель Н.В., Юркевич А.Я. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности. - М.: Медицина, 1984. - 138с.

8. Методические рекомендации по гигиенической оценке одежды и обуви из полимерных материалов. МР 66-13-5/161.

9. Миронов А.И. Обоснование профилактических мероприятий на предприятиях по изготовлению деталей низа обуви // Гигиена труда. - 1988. - №6. - С.29-31.

10. СанПин 42-125-4390-87 от 13.07.87г. МЗ СССР «Вложение химических волокон в материалы для детской одежды и обуви в соответствии с их гигиеническими показателями».

11. Санітарні норми виробничого шуму, ультразвуку та інфразвуку ДСН 3.3.6.037-99.

12. Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень ДСН 3.3.6.042-99.

13. Санитарные правила по гигиене труда для обувных предприятий №5047-89.

14. Санитарные правила СП.1.1.1058-01 „Организация и проведение производственного контроля за соблюдением санитарных правил и выполнением санитарно – противоэпидемических (профилактических) мероприятий», утвержденные Постановлением главного государственного санитарного врача РФ от 13 июля 2001г. №18.

15. Труд и состояние здоровья работающих на обувных производствах / А.И.Миронов, В.Ф.Кириллов, М.А.Бульбулян и др. // Медицина труда и пром. экология. - 2001. - №2. - С.20-23.

16. Хачатарян Э.А. Роль хлорепреновых соединений в процессе возникновения новообразований кожи // Гигиена труда. - 1972. - №12. - С.54-55.



УДК 613.8-054.65:616-036.86-084

Г.І. Тітов

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ ТА ЗДІЙСНЕННЯ ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ, У ТОМУ ЧИСЛІ СТОСОВНО ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ

Українській НДІ медико-соціальних проблем інвалідності (дир. – проф. А.В. Інатюк)

м. Дніпропетровськ

Військово-медичне управління СБ України

(нач. – член-кор. АМН України, проф. М.П. Захараш)

м. Київ

Ключові слова: здоров'я населення, військовослужбовців; захворюваність, інвалідність, профілактика

Key words: population's health, servicemen; sickness rate, disablement, preventive measures

Резюме. В статті проводиться аналіз сучасного стану проблеми здоров'я населення трудоспособного віку та проведення профілактичних заходів, в тому числі в відношенні воєннослужбовців. Відзначається, що недостатньо вивчено стан здоров'я (заболеваемость, інвалідність) воєннослужбовців, в тому числі службовців в особливих умовах. Обращено увагу на недостатню розробку проблеми системної профілактики на різних її рівнях в

контексте инвалидирующих заболеваний у военнослужащих. Констатировано отсутствие в научной литературе разработок для СБ Украины, спецслужб СНГ и других зарубежных стран адекватных управленческих механизмов для их эффективного функционирования в плане обеспечения качественной профилактической и медицинской помощи прикрепленному контингенту в современных условиях; отсутствуют обобщающие материалы по указанной проблематике, а встречающиеся касаются лишь отдельных нозологических форм.

Summary. *In the article modern state of the problem of able-bodied age population's health and preventive measures conducting including servicemen is analysed. It is noted, that health state (sickness rate, disablement) of servicemen, including those serving in special (particular) conditions is studied insufficiently. Attention is paid to insufficient working out of the problems of systemic prophylaxis at its different levels in the context of invalidizing diseases in servicemen. Absence in scientific literature of elaborations for Security Service of Ukraine, special services of CIS and other foreign states of adequate management mechanisms for their effective functioning to ensure qualitative prophylaxis and medical help rendering to attached contingent in the modern conditions is stated; integrating materials on the problems mentioned are absent; existing ones concern separate nosologic forms only.*

Стан здоров'я населення є основним об'єктом вивчення соціальної гігієни і організації охорони здоров'я. Зміни, які відбуваються в даний час у стані захворюваності, інвалідності, смертності населення, ще більше висвітлили актуальність існуючої проблеми [17]. На тридцять другій сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я було вирішено розпочати здійснення глобальної стратегії досягнення здоров'я для всіх, моніторинг і оцінку стану здоров'я населення розглядали як важливі елементи цієї стратегії. Європейська база даних "Здоров'я для всіх" містить дані про показники здоров'я, до яких включно з основними демографічними і соціально-економічними індикаторами входять летальність, захворюваність та інвалідність тощо [4]. Сучасним методологічним інструментом для реалізації міжнародних документів із прав людини є схвалена у 2001 р. 54-ю асамблеєю ВООЗ "Міжнародна класифікація функціонування, обмеження життєдіяльності і здоров'я" (МКФ), яка пропонує концептуальну структуру інформації, що може бути використана на рівні охорони здоров'я індивіда, включаючи профілактику, зміцнення здоров'я і підвищення ступеня його участі шляхом зняття або зменшення соціальних перешкод, забезпечення соціальною підтримкою і полегшувальними засобами. Застосування МКФ може поширюватися на широке коло галузей, наприклад, проведення епідеміологічних популяційних досліджень на регіональному, національному і державному рівнях, вивчення систем охорони здоров'я для їх оцінки [32]. Соціально-економічний розвиток суспільства стає визначальним у формуванні стану здоров'я

популяції [23]. Сполучена або ізольована дія комплексу негативних соціально-економічних та психоемоційних факторів здатна призвести до росту захворюваності, інвалідності та смертності населення, що мало місце як в Російській Федерації (РФ), так і в Україні у 90-і роки та останнім часом [18].

Погіршення стану здоров'я населення України за останні роки характеризується такими основними причинами: зростання насильницької та неприродних причин смерті; значний рівень соціально небезпечних та соціально значущих хвороб – інфекційні хвороби, туберкульоз, алкоголізм, венеричні хвороби, ВІЛ-інфекція; зростання професійних та виробничо зумовлених хвороб; зростання хронічних захворювань. [12].

Найбільший парадокс сучасної медицини полягає в тому, що, ставлячи своєю основною задачею збереження здоров'я, вона головним чином займається хворобами, але здоров'я (саногенез) розглядається як більш загальна категорія порівняно з хворобою. Зростання захворюваності, смертності та інвалідності від хронічних неінфекційних захворювань є наслідком зниження рівня здоров'я на популяційному рівні, що є одним із завдань їх профілактики [3]. Кінцеві показники здоров'я (рівень захворюваності, смертності, інвалідизації населення) входять до числа об'єктивно необхідних економічних елементів, що забезпечують життєдіяльність сучасного цивілізованого суспільства [6]. Систему показників здоров'я потрібно розглядати комплексно та в динаміці. Класична методика вивчення здоров'я населення включає статистику медико-демографічних процесів, захворюваність,

інвалідизацію, фізичний розвиток [42]. Клінічна епідеміологія є важливим принципом доказової медицини в оцінці якості медичної допомоги за її кінцевим результатом [49]. Інвалідність відноситься до характеристик стану громадського здоров'я [15]. Її динаміка зумовлена: станом навколишнього середовища (екологія); рівнем економічного і соціального розвитку регіону; демографічною ситуацією, характером професійної діяльності, а також показниками захворюваності; діяльності органів охорони здоров'я: доступністю, обсягом, якістю медичної допомоги. Показники інвалідності інтегровано відображають вплив різноманітних факторів на стан здоров'я населення. Під час спеціально проведеного дослідження виявлено статистично достовірний зв'язок окремих факторів із рівнем інвалідності: вплив медичного фактора на рівень інвалідності дорівнює 17%, соціально-економічного – 22%, екологічного – 12%, експертного – 6%, захворюваності – 25%, демографічного – 18% [9]. Інвалідність дає уявлення про стан здоров'я переважно у працездатній частині населення, яка зайнята суспільно-корисною працею. У той же час, як один із можливих виходів захворювання, вона відбиває якість і ефективність медичної допомоги, свідчить про недоліки в цій роботі [43]. Сучасна модель інвалідності розглядається як медико-соціальна. Вона розглядає інвалідність як соціальне явище та складову частку громадського здоров'я. У цій моделі інвалідність характеризує особливий соціальний статус певної популяції населення, який зумовлений демографічними, соціальними, економічними, психологічними, операційними та фізичними особливостями взаємодії людини та суспільства в умовах обмеженої свободи вибору, що знаходить відображення в останній редакції “Міжнародної класифікації функціонування, обмеження життєдіяльності та здоров'я” (ВООЗ, 2001) [25, 27]. Розуміння багатфакторності проблеми інвалідності та залежності інвалідності від різних умов громадського життя дуже важливе для цілеспрямованого впливу на фактори, що її формують, та проведення відповідних заходів з профілактики і зниження інвалідності [38]. Проблема інвалідності та соціального захисту осіб з обмеженими можливостями є однією з найактуальніших у сучасних умовах в Україні з її негативними демографічними процесами та екологічною ситуацією. Ретроспективний статистичний погляд на стан інвалідності населення України за останнє десятиріччя дає можливість зробити висновок, що для її показників було притаманне як “вибухове” зро-

стання, так і обвальне падіння. Зумовлено це складною медико-соціальною природою багатокомпонентного комплексу факторів, що впливають на формування та виявлення інвалідності. Провідна роль у ньому, поряд із захворюваністю і травматизмом, належить соціально-економічним, демографічним, екологічним обставинам, а також стану охорони здоров'я населення [36]. В інвалідності дорослого населення переважають особи працездатного віку (понад 70%) та відбувається поступове зрушення у бік осіб молодого віку [26].

Інвалідність у працездатному віці завдає суспільству значних соціально-економічних збитків, тому що саме в даному періоді життя зосереджений основний трудовий ресурс, а також ресурс, що забезпечує відтворення населення [13]. Зростання первинної інвалідності зумовлене впливом несприятливих регіональних, екологічних, у тому числі техногенних чинників, економічною кризою державної системи охорони здоров'я, згортанням профілактичної роботи, а також погіршенням якості життя населення і низкою інших причин [44].

В Україні зростає кількість хворих, захворювання яких є основними причинами встановлення інвалідності [11], – тобто інвалідизуючих захворювань. В останні роки відмічається значне зростання інвалідності за рахунок патологічних станів, що об'єднані терміном “хвороби цивілізації”, які пов'язані з впливом на організм людини низки проявів науково-технічного прогресу та способу життя. За останні роки зросла кількість осіб, уперше визнаних інвалідами з таких захворювань, як злоякісні новоутворення, хвороби ендокринної системи, системи кровообігу, кістково-м'язової системи [14]. Інвалідність внаслідок цереброваскулярних хвороб має провідну роль в інвалідності внаслідок хвороб системи кровообігу, незважаючи на тенденцію до зниження їх тяжкості [47]. За даними прогнозів, до 2020 року інсульт та захворювання коронарних артерій разом будуть провідною причиною втрати років, що прожиті у стані здоров'я [50]. Травми всіх локалізацій є однією з провідних причин інвалідності населення: в загальній структурі інвалідності вони традиційно посідають третє місце серед населення працездатного віку [2]. Найгостріша необхідність збереження здоров'я нації потребує якнайшвидшої розробки обґрунтованої, відповідальної політики в галузі охорони здоров'я. Ключовим елементом здійснення такої політики є адекватне сучасним умовам формування концептуальних підходів до профілактики інвалідності, коорди-

нація і посилення профілактичної спрямованості у діяльності служб охорони здоров'я, навчання населення здоровому способу життя [19]. Погіршення показників здоров'я населення значною мірою зумовлене відсутністю комплексності системи охорони здоров'я, низькою ефективністю використання ресурсів, незбалансованістю структури надання медичної допомоги, недостатністю заходів з профілактики захворюваності й інвалідності та комплексних заходів щодо оздоровлення навколишнього середовища [1].

Аналізуючи стан справ щодо медичної профілактики у вітчизняній охороні здоров'я, варто зауважити, що основні структурні елементи системи медичної профілактики або зникли, або знаходяться у зародковому стані і потребують нагального та першочергового вирішення низки питань. Актуальність вирішення нагальних і перспективних питань соціальної медицини і організації охорони здоров'я населення зумовила необхідність підвищення ефективності функціонування системи охорони здоров'я, збільшення доступності і якості кваліфікованої медичної допомоги, забезпечення раціонального використання кадрових, фінансових і матеріальних ресурсів [24, 45].

Сучасна реформа охорони здоров'я вимагає наукового обґрунтування концепції збереження та розвитку медичної профілактики, розроблення стандартів профілактичних технологій. Основою відновлювальної медицини є запобіжна профілактика для уникнення стану хвороби особи через активне відновлення здоров'я, ефективні профілактичні заходи [37]. Відбуваються пошуки оптимальних шляхів реорганізації охорони здоров'я, які пропонували нові господарські механізми, страхову медицину, багатоукладність охорони здоров'я, його демонополізацію [35], на вирішення цих завдань в Україні спрямована Концепція розвитку охорони здоров'я, затверджена Указом Президента України від 7 грудня 2000 р. за № 1313/2000. Стратегічним напрямом розвитку визначено оптимізацію діяльності галузі, що передбачає реформування структури охорони здоров'я, кадрового, матеріально-технічного забезпечення, вдосконалення правового регулювання її діяльності [21]. Одним із завдань стратегії «Здоров'я для всіх» є зменшення хронічних захворювань, що передбачає вирішення цієї проблеми «за допомогою підсилення первинного рівня охорони здоров'я, міжсекторальних дій та участі суспільства» [30]. Відповідно до стратегічних напрямків європейської політики «Здоров'я для всіх» в Україні розроблено Міжгалузеву комплексну програму «Здоров'я нації»

на 2002–2011 роки, в якій передбачена реалізація всіх цих напрямків соціальної політики держави [28]. Цільові комплексні програми з питань профілактики інвалідності, які набували чинності в межах програми «Здоров'я нації», спрямовані на поліпшення якості життя та здоров'я осіб з обмеженими фізичними можливостями, боротьбу з окремими соціально значущими хворобами, удосконалення медичних служб, підвищення якості та доступності медичної допомоги та ін. В Україні в останні роки діяли декілька національних програм профілактики та лікування захворювань (гіпертонічної хвороби, онкопатології, цукрового діабету, туберкульозу та ін.), соціально-економічна ефективність яких передбачалася також у зниженні інвалідності [29].

Систему профілактики можна визначити як науково обґрунтований, планомірно здійснюваний комплекс соціально-економічних, організаційно-правових і медичних заходів, що забезпечують високоефективне функціонування конкретної системи для найбільш повного задоволення потреб суспільства і кожної особистості в збереженні і відновленні свого здоров'я [30]. Профілактика інвалідності – це широка система державних і суспільних, соціальних, гігієнічних та медичних заходів із запобігання захворюванням і травмам (первинна профілактика); з підвищення якості діагностики та лікування захворювань, травм або їх наслідків і запобігання або віддалення термінів настання інвалідності (вторинна профілактика); запобігання або віддалення термінів поважчання інвалідності (третинна профілактика) [6, 40, 45, 48].

Хоча в основних державних документах профілактичний напрямок в охороні здоров'я є пріоритетним, але фінансування його заходів недостатнє, тому слід приймати нестандартні рішення, що дозволять на підставі маловитратних технологій забезпечити необхідний профілактичний ефект [6, 7].

Відомо, що медичну допомогу військово-службовцям (ВС) надають заклади охорони здоров'я Міністерства оборони, Міністерства внутрішніх справ, Державної прикордонної служби, Служби зовнішньої розвідки, Державної служби спеціального зв'язку та захисту інформації України, Служби безпеки України (СБ України) і МОЗ України.

Стан здоров'я ВС – вагомий чинник боєздатності військ, який має значне економічне та соціальне значення. Основні показники, що характеризують стан здоров'я ВС (смертність та звільнення), мали помітну тенденцію до погір-

шення. Існує помітна тенденція до погіршення стану здоров'я ВС кадрового складу як в цілому, так і в більшості формувань збройних сил (ЗС) України, незважаючи на те, що рівень медичного забезпечення їх залишається на досить високому рівні. Тобто чинники, що мають вирішальний вплив на стан здоров'я ВС, перебувають за межами можливого впливу медичної служби ЗС України. Система військової охорони здоров'я потребує: на державному рівні законодавчого та виконавчого забезпечення комплектування ЗС здоровим контингентом, соціального захисту ВС, охорони навколишнього природного середовища тощо; на рівні МО України: нормативного забезпечення безпечних умов діяльності ВС; на рівні командування усіх ланок персональної відповідальності командирів усіх рангів за збереження здоров'я та життя особового складу, дотримання вимог нормативних документів щодо охорони здоров'я ВС; на рівні військово-медичної служби проведення комплексу лікувально-профілактичних, санітарно-гігієнічних та протиепідемічних заходів, пропаганди гігієнічних знань і здорового способу життя, впровадження програм превентивної медицини на основі пріоритетного розвитку первинної медико-санітарної допомоги; на індивідуальному рівні – особистої відповідальності ВС за збереження власного здоров'я [5, 20]. В останні роки набуває особливої актуальності вивчення соціально-гігієнічних аспектів інвалідності у колишніх ВС, її динаміки, закономірностей формування загального контингенту інвалідів із числа колишніх ВС з метою розв'язання задач з їхньої соціальної підтримки та проведення комплексних реабілітаційних заходів, спрямованих на інтеграцію цих осіб у суспільство. У цього контингенту для розробки комплексних програм з профілактики інвалідності важливе значення має вивчення динаміки його первинної інвалідності [39].

До 1997 р. у структурі причин інвалідності у колишніх ВС Російської Федерації (РФ) виділялася інвалідність при проходженні військової служби та при виконанні обов'язків військової служби (остання причина була змінена на інвалідність внаслідок військової травми, при локальних бойових конфліктах). У структурі контингенту інвалідів з урахуванням причини переважають інваліди при проходженні військової служби. Звертає на себе увагу, що питома вага інвалідів працездатного віку за 10 років збільшилася з 29,1% у 1994 р. до 67,9% у 2003 р., у середньому становила 46,6%; питома вага інвалідів пенсійного віку зменшилася з 70,9% до 32,1%, у середньому становила 53,4% від за-

гального числа. У структурі первинної інвалідності переважали інваліди при проходженні військової служби – 82,8%, інваліди внаслідок військової травми становили 17,2% від загального числа. З 2000 р. питома вага інвалідів працездатного віку збільшилася з 60,6% до 77,4% у 2003 році [16]. За даними російських вчених, проблема інвалідності у колишніх ВС з кожним роком стає найактуальнішою, оскільки політична, економічна та соціальна ситуація в РФ та її регіонах є складною. Частка інвалідів працездатного віку в контингенті вперше визнаних інвалідами із числа ВС за 8 років постійно збільшується. Аналіз динаміки первинної інвалідності у колишніх ВС за 1993-2000 рр. виявив зменшення кількості інвалідів. Винятком є 1995 р., коли у 50 адміністративних територіях було збільшення кількості вперше визнаних інвалідами (це рік першої військової компанії у Чечні). У 1995 р. в усіх регіонах та більшості територій переважали інваліди пенсійного віку; у 2000 р. положення змінилося - переважають інваліди працездатного віку [8]. У РФ, як і в Україні, відсутній єдиний облік інвалідів із числа ВС, тому що пенсійне забезпечення їх здійснюється різними міністерствами та відомствами. Вивченням контингенту таких інвалідів у РФ за даними служби медико-соціальної експертизи встановлено, що 1-е місце в структурі інвалідності посідають хвороби системи кровообігу – 32,0%, на 2-му – травми – 17,5%, 3-му – психічні розлади – 12,0%, на 4-ому – злоякісні новоутворення, на 5-ому – хвороби нервової системи та органів чуття, 6-ому – хвороби кістково-м'язової системи [31].

На медичну службу ЗС України покладено організацію і проведення заходів щодо збереження та зміцнення здоров'я особового складу; забезпечення санітарно-епідеміологічного стану військ; надання медичної допомоги ВС, які захворіли, та їх лікування; пропаганда гігієнічних знань, здорового способу життя; наукова розробка проблем медичного забезпечення ЗС України в мирний час [46].

За 2001-2005 роки у структурі первинної інвалідності дорослого населення України абсолютна кількість та питома вага інвалідності ВС знижується і становить 4,2% – 2,6% [33]. Але дані про їх соціальний розподіл та нозологічну структуру первинної інвалідності ВС відсутні.

У ВС СБ України – учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС медико-біологічні наслідки чорнобильської катастрофи через 10 років після аварії проявлялися зростанням та більшими показниками захворюваності порівняно з ВС, які не брали участь у ліквідації

наслідків аварії, з хвороб ендокринної системи, системи кровообігу, органів дихання, травлення, нервової та кістково-м'язової систем. В учасників ліквідації наслідків аварії була більш висока поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії, виразкової хвороби шлунка та 12-палої кишки, патології підшлункової залози та жовчного міхура, обструктивних захворювань легень. Розробка чіткої стратегії з первинної та вторинної профілактики ускладнень є важливим завданням для закладів охорони здоров'я первинної ланки, що дозволить пом'якшити віддалені медичні наслідки аварії на ЧАЕС [10, 41].

У ВС особового складу ЗС України, які служать на забруднених радіонуклідами територіях, поряд із впливом на зростання захворюваності факторів зовнішнього середовища, що збільшують її на 25%, має місце вплив несприятливих професійних умов (соціальних, фізичних), що збільшує загальну захворюваність на 15-40%. Серед факторів ризику, що формують частоту скарг ВС, які служать на цих територіях, на незадовільне здоров'я, є демографічний стан, несприятливі умови харчування, несприятливі умови військової служби та несприятливі побутові умови проживання [34]. Патологія серцево-судинної системи є однією з найбільш актуаль-

них проблем військової медицини. Вивченням динаміки захворюваності по класу хвороб системи кровообігу серед ВС - офіцерів за період 1999-2003 рр. встановлено щорічний суттєвий зріст поширеності захворювань на ГХ, менш інтенсивний на ішемічну хворобу серця, стабільність показників захворюваності на інфаркт міокарда та інсульт [22].

Проведений аналіз доступної літератури свідчить, що соціально-гігієнічні й медико-соціальні особливості стану здоров'я ВС, у тому числі ВС СБ України, профілактики захворюваності та інвалідності не знайшли свого відображення, за винятком захворюваності на хвороби системи кровообігу та стану здоров'я ВС -УЛНА на ЧАЕС.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз літературних джерел свідчить про те, що вони в основному віддзеркалюють стан здоров'я населення працездатного віку.

2. Стан здоров'я військовослужбовців вивчений недостатньо; наявні роботи присвячені окремим нозологічним формам.

3. Недостатньо розроблені питання системної профілактики на різних її рівнях щодо інвалідизуючих захворювань у військовослужбовців.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анализ факторов, способствующих инвалидизации населения/Ю.П. Степанов, Э.В. Смирнова, Н.В. Ковачева и др. // Материалы Рос. науч.-практ. конф. специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии, посвященной году инвалидов. – М., 2004.– С.36.

2. Аналіз стану травматолого-ортопедичної допомоги населенню України за 2002-2003 рр.: Довідник /Г.В.Гайко, М.П.Жданова, А.В.Калашніков та ін. – К.: 2004. – 145с.

3. Апанасенко Г.Л. Концепция саногентрической стратегии здравоохранения (20 лет украинской школе санологии) // Журн. АМН України. – 2006. – Т. 12, №2. – С. 341-347.

4. Виконання політики “Здоров'я для всіх” в Україні (за результатами третьої оцінки здійснення політики ЗДП в Європі) / Пономаренко В.М., Ковшнікова І.В., Нагорна А.М., Чаус О.В. // Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України.– 1999.– № 2.– С. 8-13.

5. Волик О.М. Динаміка показників здоров'я військовослужбовців Збройних Сил України кадрового складу за даними щорічної статистичної звітності // Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2002. – №3. – С. 15-17.

6. Вялков А.И. Методологические проблемы формирования общественного здоровья и оздоров-

ления населения // Общественное здоровье и профилактика заболеваний. – 2006. – №4. – С. 6-9.

7. Вялков А.И. Политика и стратегия профилактики заболеваний и укрепления здоровья в современном обществе // Общественное здоровье и профилактика заболеваний.– 2003.– № 1.– С. 3-7.

8. Гришина Л.П., Кудрявцев В.В. Анализ первичной инвалидности у бывших военнослужащих в Российской Федерации и ее субъектах за 1993-2000 гг. // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. – 2001. – № 4. – С. 30-33.

9. Гришина Л.П., Лаврова Д.И. Инвалидность как многофакторная проблема // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. – 2006. – №2. – С. 27-30.

10. Захараш М.П. Медикобиологические последствия Чернобыльской катастрофы 10 лет спустя // Актуальные вопросы военной медицины спецслужб Украины: Междунар. науч.-практ. конф. – К., 1996. – С. 30-37.

11. Здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я України, 1998 р. – К.: МОЗ України, Центр мед. статистики, 1999. – 84 с.

12. Здоров'я населення України та діяльність лікувально-профілактичних закладів системи охорони здоров'я (щорічна доповідь, 1997). – К.: МОЗУ, 1998.– 386с.

13. Здоровье различных групп населения трудо-

способного возраста / Т.М.Максимова, В.Б.Белов, Н.Н.Гаврилова и др. // Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2001. – № 2. – С. 4-9.

14. Інвалідність в Україні у зв'язку з аварією на ЧАЕС /А.В.Іпатов, О.В.Сергієні, Т.Г.Войтчак // Междунар. журн. радиационной медицины. – 2006. – № 8 (1), спец.вып. – С. 48-49.

15. Іпатов А.В., Сергієні О.В., Войтчак Т.Г. Інвалідність як інтегрований показник стану здоров'я населення України. – Дніпропетровськ: Пороги, 2002. – 342 с.

16. Исаенко С.И. Анализ первичной инвалидности у бывших военнослужащих в Российской Федерации за 10 лет (1994-2003) // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. – 2005. – №1. – С. 31-32.

17. Картиш А.П. Про найгостріші медичні проблеми охорони здоров'я та визначення пріоритетних напрямів розвитку окремих медичних служб (довідь на підсумковій колегії МОЗ України 12.02.2001 р.) // Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2001. – № 2. – С. 15-19.

18. Коваленко В.М., Криштопа Б.П., Корнацький В.М. Проблема здоров'я та оптимізація медичної допомоги населенню України. – К.: 2002. – 202с.

19. Колбанов В.В. Современное направление медицинской реабилитации в Республике Беларусь // Пробл. мед.-соц. экспертизы, профилактики инвалидности и реабилитации в современных условиях: Сб. докл. Междунар. конф. 10-12 октября 2001 г. – Мн., 2002. – С. 9-13.

20. Концепція професійного здоров'я військово-службовців у Програмі будівництва та розвитку Збройних Сил України / В.Я.Білий, О.О.Сохін, М.М.Вовкодав та ін. // Наука і оборона. – 2000. – №3. – С. 22-26.

21. Концепція розвитку охорони здоров'я – стратегія реформування галузі / В.Ф.Москаленко, В.М.Пономаренко // Вісник соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2001. – № 1. – С. 3-6.

22. Кравченко А.М. Серцево-судинна захворюваність у військовослужбовців. Основні результати виконання програми з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії // Матеріали VII Нац. Конгресу кардіологів України: Тез. наук. доп. – Дніпропетровськ, 2004. – С. 298.

23. Криштопа Б.П. Управління охороною здоров'я в нових соціально-економічних умовах // Матеріали 3-го з'їзду соціальних гігієністів і організаторів охорони здоров'я України. – К., 1997. – С.33-36.

24. Лехан В. М. Стан і напрямки розвитку системи охорони здоров'я в Україні: 10 років пошуків та випробувань // Главный врач. – 2001. – № 8. – С.2-7.

25. Лысенко А.Е. Медико-социальная модель инвалидности //Актуальные проблемы медико-социальной экспертизы, реабилитации и реабилитационной индустрии // Материалы II съезда Всерос. общества специалистов по МСЭ, МСР и реабилитационной индустрии. – М., 2006. – С. 146-149.

26. Маруніч В.В. Інвалідизація населення: стан, перспективи, проблеми і шляхи вирішення // Охорона

здоров'я України. – 2002. – № 3 - 4. – С. 18 - 24.

27. Международная классификация функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья. – Женева, 2001.

28. Міжгалузева комплексна програма «Здоров'я нації» на 2002–2011 роки / Москаленко В.Ф., Пономаренко В.М., Вороненко Ю.В. та ін.–К.: ОВ, 2002. – 88 с.

29. Москаленко В.Ф. Цільові програми як механізм реалізації державної політики у сфері охорони здоров'я // Междунар. мед. журн.– 2002.– Т. 8, № 4.– С. 6-13.

30. Москаленко В.Ф., Грузева Т.С. Реалізація в країнах Європи стратегії з формування здорового способу життя в контексті політики «Здоров'я для всіх у ХХІ столітті» // Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України.–2004.–№4.–С14-20.

31. Общй контингент инвалидов из числа военнослужащих в Российской Федерации и его социально-гигиеническая характеристика /Гришина Л.П., Кудрявцев В.В., Пузин С.Н. и др. // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация инвалидов. – 2002. – №1. – С. 26-28.

32. Овчаров В.К. Международная классификация состояний здоровья и ограниченной жизнедеятельности // Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины.– 2002. – № 3. – С. 4-8.

33. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2005 рік: Аналітико-інформ. довідник /В.В.Маруніч, А.В.Іпатов, О.В.Сергієні та ін. – Дніпропетровськ: Пороги, 2006. – 102 с.

34. Пасько В.В., Торбін В.Ф. Вплив наслідків чорнобильської катастрофи на стан здоров'я особового складу збройних сил України //Междунар. журн. радиационной медицины. – 2006. – №8 (1), спец.вып. – С.66-67.

35. Підсумки та проблеми освоєння нового господарського механізму в системі охорони здоров'я України: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. – Житомир: 1992. – 142 с.

36. Про становище інвалідів в Україні та основи державної політики щодо вирішення проблем громадян з особливими потребами: Державна доповідь.– К.: 2002. – 160 с.

37. Разумов А.Н. Восстановительная медицина и реабилитация: стратегия и перспективы // Материалы III Междунар. конф. по восстановительной медицине (реабилитологии). – М.: Златограф, 2000. – С. 20-28.

38. Руководство по медико-социальной экспертизе: теоретические и методологические основы медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов / Центральный НИИ экспертизы трудоспособности и организации труда инвалидов Минтруда и социального развития Рос. Федерации. Т. 1. – М.: 1999. – 196 с.

39. Симкалов С. А. Социально-гигиеническая характеристика общего контингента инвалидов из числа военнослужащих в Москве // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. – 2005. - №4. – С. 33-35.

40. Смычек В.Б., Хулуп Г.Я., Милькаманич

В.К. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – Мн.: Юнипак, 2005. – 420 с.

41. Состояние здоровья пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС (сравнительный анализ по данным регистров ВМУ СБУ и МВД Украины 1986-2005 гг.) / Захараш М.П., Богай Л.И., Иванова Н.В. и др. //Междунар. журн. радиационной медицины. – 2006. – №8 (1), спец.вып. – С.46.

42. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / Під ред. Вороненка Ю.В., Москаленка В.Ф. – Тернопіль: Укрмедкнига, 200. – 667 с.

43. Стратегічні напрями розвитку охорони здоров'я в Україні / Лехан В.М., Лакіза-Сачук Н.М., Войцехівський В.М. та ін. / Під ред. В.М.Лехан.– К.: Сфера, 2001.– 176с.

44. Сучасні проблеми медико-соціальної експертизи і реабілітації хворих та інвалідів внаслідок серцево-судинних захворювань: Матеріали. наук.-практ. конф. з міжнар. участю УкрДержНДІМСП: Зб. наук. праць / Під ред. В.Ф.Москаленка, Ю.В.Поляченка. – Дніпропетровськ: Пороги, 2002. – 394 с.

45. Уваренко А.Р. Про медичну профілактику // Охорона здоров'я України.– 2001.– №3(3).– С.45-47.

46. Шекера О. Г. Медичне забезпечення збройних сил України в сучасних умовах: соціально-економічні проблеми // Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2004. – №2. – С. 71-76.

47. Эпидемиологические аспекты инвалидности вследствие цереброваскулярных заболеваний у лиц трудоспособного возраста в крупном промышленном городе Днепропетровске / В.А.Голик, Т.М.Шутова, Е.Н.Мороз и др. // Актуальні питання медико-соціальної експертизи та реабілітації інвалідів: Матеріали всеукр. наук.-практ. конф., присвяченої 30-річчю УкрДержНДІ реабілітації інвалідів МОЗ України. – Вінниця, 2004. – С.174-177.

48. Юдин Б.Д. Профилактическая медицина – новый подход к решению “старых” проблем // Пробл. управления здравоохранением. – 2004. – №5(18).– С.53-58.

49. Donald A. Evidence-based medicine: Key concepts // Medscape Psychiatry Mental Health.G. – 2002.– Vol.7., N 2. – P. 5.

50. WHO. The world health report 2000. – Geneva: Health systems – improving performance. WHO, 2000.



УДК 613.955:371.78]-084

С.А. Щудро

ЗАКОНОМІРНОСТІ ХРОНОДИНАМІКИ РОЗУМОВОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ СТАРШОКЛАСНИКІВ ПРОТЯГОМ УЧБОВОГО РОКУ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра гігієни та екології
(зав. – д. мед. н., проф. Е.А. Деркачов)*

Ключові слова: розумова працездатність, старшокласники, хронодинаміка, учбова діяльність
Key words: mental ability to work, senior pupils, chronodynamics, school activity

Резюме. Проведено изучение умственной работоспособности у 364 учащихся 9-11-х классов общеобразовательной школы. При комплексном анализе количественного и качественного параметров работоспособности, продуктивности работы установлены закономерности хронодинамики на завершающем этапе обучения, состоящие в колебании их уровня, согласованности изменений. Величина указанных параметров умственной работоспособности связана с возрастом, годовым и недельным интервалом. Более высокой степенью адаптированности к учебному процессу обладают учащиеся 10-11-х классов.

Summary. There was carried out study of mental ability to work in 364 pupils of 9-11-th grades of a secondary school. In a complex analysis of qualitative and quantitative parameters of ability to work, productivity of work. There were established regularities of chronodynamics on the concluding stage of education which consist of fluctuations of their level, conformity of changes. The value of above-mentioned parameters of mental ability to work is connected with age, yearly and week's duration intervals. Pupils of 10-11-th grades have a higher degree of adaptation to education process.

Сучасні та перспективні вимоги суспільства диктують необхідність реорганізації загальноосвітньої підготовки. Разом із тим, нерациональна організація учбового процесу негативно позначається на стані здоров'я учнів. Відомо, що внесок внутрішньошкільного довкілля на формування здоров'я становить 21-27%, а близько 60 % учнів загальноосвітніх закладів мають патологічні відхилення у здоров'ї [10]. Тому актуальною проблемою є гігієнічна оптимізація учбової діяльності, перш за все у старших класах. Особливо погіршується здоров'я в установах із підвищеним рівнем освіти [1, 10].

Учбова діяльність у загальноосвітній школі являє собою процес засвоєння накопиченого історичного досвіду людства у вигляді знань, умінь та навичок. Звісно, її ефективність залежить від розумової працездатності учнів. З іншого боку, вона належить до числа найбільш чутливих показників здоров'я. Зниження працездатності є прямим критерієм розвитку втоми.

Пріоритетна роль в оптимізації учбової діяльності належить адаптаційним процесам. У свою чергу, ключову роль в організації пристосованих реакцій організму відіграють біологічні ритми [2, 6]. Характеризуючи розумову працездатність учнів загальноосвітніх шкіл, необхідно відмітити, перш за все, таку закономірність, як хронобіологічна диференціація її рівня. Це стосується динаміки протягом учбового року та тижневої динаміки.

Метою роботи є вивчення хронодинаміки розумової працездатності старшокласників протягом учбового року.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для вивчення особливостей розумової працездатності в учнів старших класів загальноосвітніх шкіл було проведено обстеження 364 осіб за допомогою коректурних проб із таблицями Анфімова. Працездатність вивчалась протягом усього учбового року, а також протягом учбового тижня. Під наглядом були одні і ті ж самі учні. Учбове навантаження на заняттях відповідало програмі для учбових закладів II-III ступеня освіти і не перевищувало гігієнічних вимог.

За матеріалами коректурної проби обчислювались кількісний показник розумової працездатності (КіРП) та якісний показник розумової працездатності (ЯкРП), продуктивність праці, а також оцінювалась її динаміка [4]. Аналізувався характер розумової працездатності в динаміці учбового року та учбового тижня. Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась за допомогою стандартного пакету

програм Microsoft Excel. Оцінка достовірності визначалась на основі t-критерію Стьюдента (при $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виходячи зі стабільності динаміки функціонального стану організму школярів, є доцільним дослідження основних параметрів розумової працездатності в ключові періоди учбового року [2, 5]. Характеристика початкового рівня кількісного та якісного параметрів РП динаміки учбового року наведена в табл. 1. Таким чином, ЯкРП протягом учбового року знаходився на відносно стабільному рівні. Винятком є лише статистично достовірні його зниження в 9-му класі наприкінці першого півріччя до $297,6 \pm 7,2$ зн./хв. Сталість кількісного параметру розумової працездатності, безперечно, свідчать про закінчену довгострокову адаптацію.

Встановлено, що в динаміці навчання у загальноосвітній школі початковий рівень КіРП збільшувався. Відомо, що фоновий рівень розумової працездатності в значній мірі визначає обсяг та якість наступної діяльності [2, 5]. Вказана закономірність як з'являється внаслідок адаптуючого впливу навчання, так і вказує на великі функціональні можливості організму школярів до засвоєння інформаційного потоку протягом усього учбового року.

Якісний параметр розумової працездатності старшокласників мав більш виражені зміни в динаміці учбового року. Дещо менші його величини на початку учбового року у всіх класах, очевидно, пов'язані з тимчасовою втратою у них робочої установки на навчання під час літніх канікул. Після зимових канікул величина вихідного рівня ЯкРП зростала, а потім знижувалася наприкінці учбового року в порівнянні з попереднім періодом ($P < 0,05$). Така динаміка якісного параметра розумової працездатності свідчить про позитивну роль канікул, а також на втомлення, яке розвивається. Рівень ЯкРП у 9-10-х класах не змінювався. Достеменно велика величина ЯкРП в 11-му класі вочевидь свідчить про більш високі можливості виконання точної навчальної діяльності протягом усього учбового року.

Доробочі рівні кількісного параметра розумової працездатності характеризувалися збільшенням динаміки тижня (табл. 2). Дні найвищої працездатності припадали в 9-му класі на вівторок і середу, а в 10-11-х класах, відповідно, на вівторок - четвер. Найменшою працездатність була у 9-му класі у п'ятницю, а 10-11 -х класах – у понеділок. Найвищі рівні КіРП відзначалися в 10-11-х класах.

Аналогічний характер носила тижнева динаміка доробочого рівня та якісного параметра розумової працездатності. Проте його збільшення було менше вираженим. Так, суттєве зростання припадало в 9-му класі лише на середу, в 10-11-х класах – на вівторок і середу. Слід зазначити і достовірне зниження ЯкРП у порівнянні з понеділком в 9-му класі у п'ятницю (235,8±6,6 умов.од.). Наростання втоми у старшокласників на кінець тижня підтверджується

посиленням кореляційних зв'язків між психофізіологічними показниками за рахунок психологічних факторів і навчального розкладу. Таке явище свідчить про збільшення жорсткості функціональної системи до навчання шляхом посилення централізації управління вищими відділами ЦНС [3]. В 11-му класі цей показник у п'ятницю практично був однаковим із понеділком.

Таблиця 1

Характеристика початкового рівня працездатності у старшокласників у динаміці учбового року ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Період	Клас		
	9-й	10-й	11-й
Кі РП, зн./хв			
Початок учбового року	327,4±6,1	340,2±2,1	353,4±4,2*
Кінець I півріччя	297,6±7,2 ^x	332,5±3,9 ^{x*}	361,2±3,4*
Початок II півріччя	316,5±5,8	338,8±3,7*	370,1±3,2*
Кінець учбового року	320,9±7,7	337,9±1,2*	364,7±4,2 ^{x*}
К РП, ум. од			
Початок учбового року	260,2±2,2	264,7±3,9	300,6±5,8*
Кінець I півріччя	274,0±8,3	276,4±2,9	328,2±5,2*
Початок II півріччя	306,8±7,3 ^x	309,2±7,3 ^x	354,6±3,4 ^{x*}
Кінець учбового року	265,8±6,6 ^x	264,3±4,1 ^x	341,0±7,6 ^{x*}

Примітки: x - статистично достовірні зсуви у порівнянні з попереднім періодом учбового року, * - у порівнянні з попереднім класом (p<0,05)

Отримані результати дослідження доробочих рівнів КіРП і ЯкРП відповідають відомим закономірностям тижневої динаміки працездатності [2, 5]. Разом із тим, її рівень був більш низьким у 9-му класі за обома параметрами. На більш низькі функціональні можливості організму у 9-класників вказує розвиток вираженої втоми в них у п'ятницю, підтвердженням чого служить зниження у порівнянні з понеділком якісного і кількісного параметрів розумової працездатності.

У тижневій динаміці продуктивності розумової працездатності проявилися вікові відмінності: більш низькі її рівні в усі дні тижня в 9-му

класі у порівнянні з 10-11-ми класами (табл. 3).

Слід також зазначити, що продуктивність в 11-му класі наприкінці тижня була достовірно вище, ніж у 10-му класі. До відмітних особливостей слід також віднести ступінчасте зростання продуктивності розумової працездатності у вівторок і середу в 9-му класі, тоді як у 10-11-х класах протягом вівторка-четверга вона перебувала на постійному рівні.

Отже, продуктивність розумової працездатності протягом навчання у загальноосвітній школі підвищується. Протягом навчального тижня найвища працездатність відмічається у 10-11-х класах.

Доробочі рівні розумової працездатності старшокласників у динаміці тижня ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

День	Клас		
	9-й	10-й	11-й
КіРП, зн./хв.			
Понеділок	319,4±6,1	327,3±4,9	332,5±4,6
Вівторок	338,2±5,2 ^x	344,9±3,8 ^x	347,6±5,1 ^x
Середа	342,1±7,1 ^x	354,8±3,9 ^x	367,5±5,0 ^x
Четвер	326,4±5,5	341,2±3,8 ^x	352,6±5,2 ^x
П'ятниця	310,9±7,7	336,6±6,2	340,3±6,6
ЯкРП, умов. од.			
Понеділок	250,2±8,2	260,1±8,3	283,7±7,4
Вівторок	266,8±7,3	284,9±8,1 ^x	312,3±7,7 ^x
Середа	292,9±7,2 ^x	290,4±7,6 ^x	316,4±7,0 ^x
Четвер	261,8±7,6	277,6±8,9 ^x	302,1±8,2
П'ятниця	235,8±6,6 ^x	244,2±8,3	280,3±8,4

Примітка: x – статистично достовірні зсуви у порівнянні з понеділком (P<0,05)

Таким чином, комплексний аналіз динаміки показників розумової працездатності на завершальному етапі навчання у загальноосвітній школі свідчить про наявність закономірностей хронодинаміки: збільшення розумової працездатності у динаміці навчання, наявність тижневих біологічних ритмів, взаємозв'язок із періодами учбового процесу. Відомо, що від 9-го до 11-го класу в учнів підвищуються показники основних властивостей ЦНС, когнітивні і психомоторні функції, поліпшується психосоціальний розвиток [9]. Поруч із цим слід відмітити, що внаслідок підвищеного розумового наван-

таження в старшокласників розвиваються високі рівні нейротизма надлишкова тривожність, акцентуації особистості [1, 7, 8]. Отже, навчання у старших класах – один із важливих етапів у формуванні нервово-психічного і фізичного здоров'я. Тому треба забезпечити сприятливі співвідношення між навчальною діяльністю та функціональними можливостями школярів. Великі можливості в оптимізації навчальної діяльності старшокласників надає цілеспрямоване використання закономірності хронодинаміки розумової працездатності.

Продуктивність розумової працездатності старшокласників протягом навчального тижня, ум. од. ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

День	Клас		
	9-й	10-й	11-й
Понеділок	97,9±1,2	109,6±1,4*	117,4±1,5*
Вівторок	105,1±1,4 ^x	121,5±1,2 ^x	128,3±1,3 ^x
Середа	114,6±1,5 ^x	125,3±1,4	127,7±1,4
Четвер	110,3±1,3	123,1±1,2*	125,2±1,2
П'ятниця	86,7±1,3 ^x	108,0±1,3*	117,3±1,3*

Примітка: x - статистично достовірні зсуви у порівнянні з попереднім днем, * - у порівнянні з попереднім класом (p<0,05)

ВИСНОВКИ

1. Закономірності хронодинаміки розумової працездатності виявляються у коливанні рівня, узгодженості кількісного і якісного її параметрів, продуктивності та інтегрального показника.

2. Значення параметрів розумової працездатності мають чітко виражену періодичність залежно від віку учня, річного і тижневого часових інтервалів.

3. Спрямованість змін розумової працездатності має стадійність - підвищення спочатку навчального року та після канікул, погіршення наприкінці першого півріччя і наприкінці учбового року. Більш раннє і виражене зниження розумової працездатності зареєстровано в учнів 9-х класів.

4. Вихідний рівень кількісного і якісного параметрів розумової працездатності має різноспрямований характер в довгостроковому часовому інтервалі. Кількісний параметр практично

знаходиться на постійному рівні. Якісний параметр має більш виражені зміни – зростання після зимових канікул й істотне зниження наприкінці учбового року.

5. Кількісний і якісний параметр, продуктивність праці і інтегральний показник розумової працездатності свідчать про вищу адаптованість до навчальної діяльності і про великі функціональні можливості організму учнів 10-11-х класів.

Подальшого дослідження вимагає проблема оцінки короткочасної і довгострокової адаптації організму учнів старших класів до навчання. Вважаємо за доцільне обґрунтувати метод гігієнічного моніторингу за станом здоров'я учнів на підставі визначення ефективності регуляції функціонального стану організму старшо-класників, зумовленої ступенем короткочасної і довгострокової адаптації до навчальних навантажень і пов'язаних з ними факторів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аветисян Л.Р., Кочарова С.Г. Изучение влияния повышенной учебной нагрузки на состояние здоровья учащихся // Гигиена и санитария. - 2001. - № 6. - С. 48-49.

2. Адаптация организма учащихся к учебной и физической нагрузкам / Под ред. А.Г. Хрипковой, М.В. Антроповой. - М.: Педагогика, 1982. - 240 с.

3. Вишневикий В.А. Анализ школьного расписания с учетом здоровья детей // Гигиена и санитария. - 2005. - № 1. - С. 43-44.

4. Гребняк М.П. Гігієна дітей та підлітків. - Донецьк: Норд-Прес, 2005. - 235 с.

5. Гребняк Н.П., Гребняк В.П. Валеологическая оптимизация госсаннадзора по гигиене детей и молодежи. - Донецк: Норд-Пресс, 2005. - 393 с.

6. Ермакова И.В. Изменение глюкокортикоидной функции надпочечников у мальчиков-первоклассников в период адаптации к началу обучения в шко-

ле и в течение учебного года // Физиология человека. - 2002. - № 1. - С. 35-41.

7. Кучма В.Р. Руководство по гигиене и охране здоровья школьников. - М.: Медицина, 2000. - 232 с.

8. Макарова В.И., Дегтева В.Н., Коноплев О.Н. и др. Состояние здоровья детей школьного возраста при экспериментальных формах обучения // Гигиена и санитария. - 1997. - №3. - С.33-36.

9. Сухарева Л.М., Кучма В.Р. Медико-биологическая и психосоциальная адаптация выпускников средней школы // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2004. - № 6. - С. 17-23.

10. Онищенко Г.Г. О санитарно-эпидемиологическом благополучии общеобразовательных учреждений Российской Федерации // Гигиена и санитария. - 2004. - № 4. - С.3-5.



УДК 61:364.3:656.2 «313»

**С.О. Мунтян,
О.Г. Капшук,
Є. І. Кишковський**

ПЕРСПЕКТИВИ ДОБРОВІЛЬНОГО МЕДИЧНОГО СТРАХУВАННЯ НА ЗАЛІЗНИЧНОМУ ТРАНСПОРТІ

*Дорожна клінічна лікарня на ст. Дніпропетровськ Придніпровської залізниці
(гол. лікар – д. мед. н., проф. С.О. Мунтян)*

Ключові слова: добровільне медичне страхування, державно - корпоративно- страхова модель, фінансування, незалежні джерела
Key words: voluntary medical insurance, state-corporative insurance model, financing, independent sources

Резюме. Представлены результаты пятилетней работы по внедрению добровольного медицинского страхования в лечебно-профилактических учреждениях железнодорожного транспорта. Опыт совместного со страховой компанией использования государственно-корпоративной модели добровольного медицинского страхования работающих и пенсионеров позволил привлечь независимые источники финансирования, что качественно улучшило медикаментозное обеспечение, питание и в целом оказание квалифицированной и специализированной медицинской помощи.

Summary. The results of five-year work on implementation of a voluntary medical insurance in treatment-preventive establishments of railway transport are presented. Experience of joint use in collaboration with the insurance company of state-corporative model of voluntary medical insurance of working people and retirees allowed to invoke independent sources of financing; this qualitatively perfected provision with medicaments, nutrition and as a whole, rendering of qualified and specialized medical help.

Проблеми, пов'язані з фінансуванням охорони здоров'я, щорічно доводять необхідність пошуку додаткових джерел надходження коштів для якісного та повноцінного функціонування лікарняно – профілактичних закладів. Реформування системи охорони здоров'я в цілому та системи залізничної медицини зокрема призвело до розробки та втілення добровільного медичного страхування працюючих на залізничному транспорті та пенсіонерів-залізничників.

Мета нашої роботи полягає в розкритті можливостей та перспективи добровільного медичного страхування (Д М С) на прикладі впровадження державно – корпоративної моделі страхування залізничників у діяльність медичних закладів "Укрзалізниці".

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У зв'язку з недостатнім фінансуванням галузі охорони здоров'я з державного бюджету України керівництвом Державної адміністрації залізничного транспорту України " Укрзалізниці " (УЗ) було прийняте рішення щодо реформування галузевої системи охорони здоров'я. Суть впровадженої реформи полягала в тому, що основні статті видатків на охорону здоров'я залізничників були прив'язані до різних незалежних джерел фінансування.

З метою вироблення єдиної політики при вирішенні соціальних питань, більш повного забезпечення потреб залізничників в якісному медичному обслуговуванні наказом по галузі була

створена робоча група. На неї покладалася розробка концепції та плану поетапного впровадження програми медичного страхування на залізницях України. Робочою групою УЗ, на виконання наказу, була розроблена і затверджена "Програма добровільного медичного страхування на залізничному транспорті". Для контролю за впровадженням цієї програми була створена Координаційна рада, до складу якої увійшли представники адміністрації залізниць, страхової компанії „Інтер-Транс-Поліс” (СК), провідні фахівці з економіки та фінансів, медичні працівники, юристи.

Перший етап цього експерименту з 1.01.2001 року розпочали на Львівській залізниці. З квітня 2001 року до експерименту залучено Донецьку та Південно – Західну залізниці, а з 2002 року до програми приєдналися Придніпровська, Південна та Одеська залізниці. Таке поетапне залучення до ДМС пов'язане з особливостями кожної з магістралей: різними за економічною потужністю регіонами, на території яких проходять залізниці, обсягом перевезень, доходами та фінансовими можливостями, різною кількістю працюючих та пенсіонерів, а також накопиченим досвідом та удосконаленням програми ДМС.

З 2002 року програма медичного страхування залізничників і програма медичного страхування пенсіонерів залізничного транспорту здійснюються ЗАТ " АСК Інтер-Транс-Поліс" на основі розроблених галузевих медико – економічних

стандартів, за якими здійснюються всі фінансові розрахунки. СК на групі окремих медичних закладів відпрацьована співпраця з асистуючими компаніями, на які було покладено завдання централізованого забезпечення лікарень медикаментами та виробами медичного призначення для задоволення потреб застрахованих осіб, уніфікування номенклатури лікарських засобів відповідно до критерію “ціна - якість” та у відповідності з діючими наказами МОЗ України.

Кожного року СК розширює і пристосовує до умов сьогодення програму ДМС як для працюючих, так і для пенсіонерів. До програми ДМС пенсіонерів послідовно і поетапно додатково включені випадки лікування наступних захворювань: доброякісні онкологічні захворювання, катаракти, які потребують операції з протезуванням штучного кришталика в умовах лікарняних закладів „Укрзалізниці”, злоякісні пухлини до встановлення остаточного діагнозу, виплати страхового відшкодування у випадках організації стаціонару на дому.

У березні 2003 року СК додатково розширила програму ДМС для пенсіонерів транспорту за рахунок включення до страхових видатків лікування вперше виявлених злоякісних онкологічних захворювань, госпіталізації онкологічного хворого при необхідності ургентного лікування за життєвими показниками, госпіталізації онкологічного хворого у відділення терапевтичного профілю при загостренні хронічної та супутньої патології, госпіталізації застрахованого пенсіонера з приводу протезування штучного кришталика ока до медичних закладів, які не відносяться до системи залізничної медицини.

Протягом 2004 року СК було введено новий профіль ліжка – реанімації та інтенсивної терапії, а також відшкодування витрат відділеннями анестезіології.

Таким чином, згідно з впровадженою системою страхування на консолідований, тобто державний бюджет покладено фінансування заробітної плати медичних працівників та комунальних платежів. Фінансування інших видатків передається на корпоративний рівень.

Видатки на обладнання тривалого використання, основні фонди, будівництво, капітальний ремонт покладено на підприємства залізничного транспорту. Від органів управління залізничним транспортом залежало збільшення відрахувань у сферу залізничної медицини, оптимізація витрат на утримання територіальної мережі ЛПЗ тощо.

Видатки на медикаменти, перев'язувальні матеріали, продукти харчування, м'який інвентар та обмундирування сплачуються працівниками

за солідарним принципом через механізм медичного страхування, який реалізується шляхом цільового страхового медичного збору. Зібрані кошти цільовим чином використовуються на рівні регіональних медичних закладів.

Таким чином, у галузевій системі охорони здоров'я була створена державно – корпоративно - страхова модель фінансування.

У наш час середньомісячна кількість застрахованих осіб становить: працівників залізниць - 326399 осіб, пенсіонерів залізниць - 300598 осіб, а також працюючі на заводах залізничної галузі і медичні працівники.

Страхові відшкодування медичним закладам відповідно до умов Генеральних договорів медичного страхування сплачуються цільовими поставками медикаментів та ін. Аналіз фінансової діяльності за п'ять років (з 2001 по 2005 рр.) показує, що сума страхових відшкодувань, сплачених СК у грошовій формі медичним закладам УЗ, зросла у порівнянні з роком початку роботи в цьому напрямку в 28 разів. Разом (грошові кошти та вартість поставлених медикаментів) медичним закладам УЗ перераховано кошти в сумі, яка перевищує сто мільйонів гривень. Безпосередньо застрахованим особам по страхових випадках, надання допомоги при яких здійснювалось у медичних закладах, що не відносяться до системи медичних закладів УЗ, було сплачено близько трьох мільйонів грн. Кількість врегульованих страхових випадків за 5 років становить 22 669 900.

Таким чином, загальна сума страхових відшкодувань, сплачених СК як медичним закладам УЗ, так і безпосередньо застрахованим особам, становила майже 120 млн. грн. Крім того, СК взяла на себе функцію соціального захисту тяжко-хворих залізничників. З цією метою СК утримується штат у кількості 130 медичних сестер по догляду за соціально неспроможними хворими, середня заробітна плата яких становить близько 400 грн.

Контроль за надходженням, розподілом та використанням коштів здійснюється Наглядною радою УЗ, експертами СК, уповноваженими фінансово – правових органів згідно з чинним законодавством України.

Вся діяльність по ДМС автоматизована, в лікарнях працюють і впроваджуються в роботу програмно - обчислювальні комплекси, які об'єднують в один ланцюг приймальне та лікувальні відділення, аптеку, лабораторії, відділення статистики, бухгалтерію, відділ кадрів і адміністрацію та ін. Наприклад, Придніпровська залізниця надала Дорожній клінічній лікарні в без-

оплатну оренду програмно-обчислювальні комплекси, на яких було встановлено програмне забезпечення, що дозволило привести до порядку технологію медичної складової програми ДМС та полегшило труд медперсоналу, що в кінцевому рахунку підвищило якість лікувального процесу. Програмне забезпечення дозволяє: визначити страховий статус і програму страхування пацієнтів вже у приймальному відділенні; обчислювати витрати на лікування хворого у відділенні та структурних підрозділах лікарні; формувати заявку на медикаменти і вести облік приходу та витрат медикаментів в аптеці; формувати звіти до СК та вищих організацій; вести адміністративний контроль за якістю лікувального процесу і аналізувати стан медикаментозного забезпечення.

Зважаючи на те, що ДМС динамічно розвивається (збільшується кількість СК, які бажають співпрацювати з лікарнею, і кількість страхових програм), необхідно постійно оновлювати і доповнювати існуюче програмне забезпечення.

У найближчий час маємо намір ввести в лікарні програму короткострокового медичного страхування, яка дозволить стаціонарно і амбулаторно обслуговувати неприписні контингенти населення і надасть лікарні додаткове позабюджетне джерело фінансування для зміцнення матеріальної бази і заохочення персоналу.

У подальшому АСК „Інтер-Транс-Поліс” та лікарняно – профілактичні заклади УЗ працюватимуть на перспективу. Розроблено та подано на розгляд адміністрації УЗ зміни та доповнення до Програми медичного страхування залізничників. Відповідно до них: збільшено страхову суму з 2452 грн. до 12000 грн., майже в 2,5 рази збільшені граничні страхові відшкодування за один ліжко-день по кожному профілю. Програма ДМС залізничників відтепер передбачає забезпечення застрахованої особи лікарськими

засобами та виробами медичного призначення, продуктами харчування, м'яким інвентарем з урахуванням видатків медичного закладу на ведення справи, оплату комунальних послуг, видатків на енергоносії, ремонт та придбання медичного обладнання тощо. Крім того, передбачається максимальна кількість оплачуваних ліжок - днів по одиничному випадку госпіталізації, приведена у відповідність до середньостатистичних даних головного управління медичними закладами УЗ. Розробляється найоптимальніший варіант змін до програми ДМС пенсіонерів залізничного транспорту згідно з побажаннями адміністрації кожної залізниці України.

Розроблена програма медичного страхування працівників медичних закладів УЗ із місячним страховим платежем у розмірі 8-10 грн., погоджено також страхування членів сімей медичних працівників. На початковій стадії – робота над програмою по амбулаторно-поліклінічному обслуговуванню застрахованих осіб.

Найближчим часом планується відкриття регіональних представництв для впровадження ДМС членів сімей залізничників та бажаючих застрахуватися.

Сподіваємося, що наш незначний досвід роботи по втіленню експерименту ДМС знайде підтримку серед керівників органів охорони здоров'я і набуде подальшого розвитку.

ПІДСУМОК

Впровадження системи добровільного медичного страхування дозволяє залучити незалежні джерела фінансування для покращення роботи лікувально-профілактичних закладів. Створена в медичних закладах УЗ державно-корпоративно-страхова модель фінансування охорони здоров'я сприяє покращенню надання якісної медичної допомоги.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Васишин Р.Й. Експертні оцінки якості і медичні стандарти – головний важіль реформування охорони здоров'я сьогодні // Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України.-2001.-№1.-С.19-32.
2. Дергаусов М.М., Ханько Н.В. Додаткові джерела фінансування в роботі бюджетного лікувально-профілактичного закладу // Медицина транспорту України.- 2006.-№2.- С.86-88.
3. Задачи по достижению здоровья для всех // Политика здравоохранения для Европы.- Копенгаген: ВОЗ ЕРБ,1993.-322 с.
4. Кондратюк С.Я. Шляхи підвищення ефективності використання фінансових ресурсів в галузі охорони здоров'я // Фінанси України. – 1998.-№ 7. – С. 67-70.
5. Лехан В., Гук А. Методичні підходи до розробки медичних стандартів.- К.: Асоціація психіатрів, 2000.-23с.
6. Максимова Т.М. Современные проблемы и перспективные оценки здоровья населения как основа реформирования здравоохранения // Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и история медицины.-2000.-№5.-С. 9 -15.
7. Стратегічні напрямки розвитку охорони здоров'я в Україні / В. М. Лехан, Н.М. Лакіза - Сарчук, В.М. Войцеховський та ін.- К: Сфера,2001.-176с.

СТАН ТА ВИКОРИСТАННЯ РЕГІОНАЛЬНОГО ЛІЖКОВОГО ФОНДУ ДЛЯ ОРГАНІЗАЦІЇ РАДИКАЛЬНОГО ПРОТИПУХЛИННОГО ЛІКУВАННЯ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра соціальної медицини, організації та управління охороною здоров'я
(зав. – д. мед. н., проф. В.М.Лехан)

Ключові слова: онкологічна допомога, ліжковий фонд, радикальне протирадикальне лікування, спеціалізовані і багатопрофільні лікувально-профілактичні заклади.

Key words: oncologic care, bed fund, radical antitumor treatment, specialized and multiprofile treatment establishments.

Резюме. Проанализированы данные статистической отчетности и областных канцер-регистров относительно объемов и структуры коечного фонда, радикальных хирургических вмешательств и их комбинаций с другими видами специального лечения злокачественных новообразований в зависимости от места предоставления медицинской помощи, локализации опухолей и особенностей организации онкологической службы в Днепропетровской и Херсонской областях. Показаны общие закономерности и особенности при разных вариантах дислокации коек для взрослых онкологических больных: централизованном на уровне специализированных онкологических учреждений (диспансеров) и смешанном – при размещении части коек в высокоспециализированных отделениях многопрофильных больниц.

Summary. Data of regional statistical accounting and cancer-registers on volumes and structure of bed fund, radical surgical interventions and their combinations with other kinds of special treatment of malignant neoplasms depending on place of medical aid rendered, localization of tumours and specific features of oncologic service organization in Dnepropetrovsk and Kherson regions are analyzed. General regularities and features at different variants of hospital beds dislocation for adult oncologic patients are shown: centralized – at the levels of specialized oncologic institutions (dispensaries) and mixed – at placing of part of beds in the highly specialized units of multiprofile hospitals.

Проблема удосконалення служби онкологічної медичної допомоги залишається однією з пріоритетних у сучасних соціально-економічних умовах, насамперед через високі рівні захворюваності, смертності та інвалідності від злоякісних новоутворень [1]. Основним напрямом державної політики з цього питання є забезпечення всіх первинних онкологічних хворих стаціонарною допомогою з використанням комплексу сучасних методів хірургічного, променевого, хіміотерапевтичного лікування [2].

Організація онкологічної служби України представлена системою медичних закладів різного ієрархічного рівня і функціонального призначення, більшість яких організаційно підпорядкована Міністерству охорони здоров'я. Надання стаціонарної допомоги онкологічним хворим на місцях здійснюється в онкологічних диспансерах, онкоцентрах, спеціалізованих відділеннях багатопрофільних лікувальних закладів третинного і вторинного рівня, профільних інститутах АМН України (Інститут онкології, Інститут медичної радіології імені С.П.Григор'єва, Інститут

нейрохірургії імені А.П.Ромоданова та інш.), а також в інших закладах загальнолікувальної мережі, причому структура і дислокація ліжок мають регіональні особливості.

Все вищесказане зумовило проведення дослідження, основною метою якого було вивчення структури, дислокації і показників використання ліжкового фонду для дорослих онкологічних хворих, а також обсягів радикального протирадикального лікування на територіальному рівні з урахуванням місця надання медичної допомоги і локалізації пухлин.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

За матеріалами статистичної звітності із бюлетенів Національного канцер-реєстру України (2000-2005), комп'ютерних довідників Центру медичної статистики МОЗ України (2000-2004) проаналізовано стан і показники використання ліжкового фонду для онкологічних хворих в Дніпропетровській і Херсонській областях [1,4]. Вибір областей для дослідження обґрунтований різними варіантами організації онкологічної служби, як буде показано нижче.

Крім того, за даними обласних канцер-реєстрів проаналізовано 41614 випадки виконання радикальних протипухлинних втручань у дорослих хворих на злоякісні новоутворення (C00-C097), мешканців цих областей, в період з 2000 по 2004 рр.

Для проведення аналізу за місцем дислокації ліжок всі лікувально-профілактичні заклади (ЛПЗ) були розподілені на 3 типи: I тип – спеціалізовані онкологічні заклади (онкодиспансери, онкоцентри, профільні інститути АМН України), II тип – обласні медичні заклади третинного рівня, міські (районні) багатопрофільні лікарні, що мають онковідділення або ліжка та надають високоспеціалізовану допомогу міським та сільським жителям, III тип – всі інші заклади загальнолікувальної мережі.

Обробка даних проводилась за допомогою редактора електронних таблиць EXCEL-2003®.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У Дніпропетровській і Херсонській областях щороку реєструється в середньому ($M \pm m$) $334,3 \pm 6,6$ і $326,0 \pm 7,1$ нових випадків злоякісних новоутворень (ЗН) на 100000 населення зі сталою тенденцією до зростання цих показників. Пріоритетами в захворюваності залишаються ЗН легені, молочної залози, шлунка, шкіри, ободової і прямої кишки, тіла матки, передміхурової залози. Зберігаються високими показники питомої ваги ЗН, виявлених в III і IV стадії ($31,0 \pm 1,0$ % і $42,8 \pm 1,1$ % відповідно по областях), особливо з локалізацією у ротовій порожнині і глотці, шлунку, легенях, яєчниках, де цей показник варіює від 55 % до 75 %.

Лікування хворих на ЗН характеризують насамперед показники охоплення спеціальним лікуванням та структура застосованих методів (хірургічний, променевий, хіміотерапевтичний, комбіноване лікування тощо). Показники охоплення всіма видами спеціального лікування в динаміці 5-річного періоду не перевищували $16,8 \pm 0,1$ % (Дніпропетровська область) і $17,8 \pm 0,4$ % (Херсонська) у хворих, які знаходяться на обліку, та $59,6 \pm 0,2$ % і $60,8 \pm 0,6$ % у первинних хворих. Тобто, близько 30 % хворих із вперше в житті встановленим діагнозом ЗН не отримують спеціального лікування, в тому числі майже 8 % з них відмовляються від лікування, ще 4 % – мають протипоказання. Найнижчі показники охоплення лікуванням первинних хворих при локалізаціях пухлин у шлунку ($35,3$ % і $34,7$ % по областях у 2004 р.), стравоході ($35,3$ % і $29,2$ %) і легенях ($31,6$ % і $35,7$ %); низькі – при ураженні прямої ($63,7$ % і $58,7$ %) і ободової кишки ($68,0$ % і $61,0$ %), сечового міхура ($68,0$ %

і $67,0$ %) і молочної залози ($66,2$ % і $71,7$ %). Причинами такої ситуації можуть бути як занедбаність випадків, так й зменшення рівня доступності кваліфікованої онкологічної допомоги для населення через організаційні засади, в тому числі дефіцит ліжкового фонду.

За даними Центру медичної статистики МОЗ України, кількість ліжок для лікування онкологічних хворих за 5 років (2000-2004 рр.) у Дніпропетровській області коливалася в межах 944-1004 ліжок, у Херсонській області – 220-225 (табл.). Забезпеченість ліжками населення цих областей збільшилась у 2004 р. порівняно з 2000 р. на 7,7 % і 11,1 % відповідно. Водночас, при визначеній МОЗ України потребі – 123,3 ліжка на 1000 первинних хворих [3], фактична забезпеченість ліжками у Дніпропетровській області коливалася в межах 79,3-86,6 на 1000 захворілих, у Херсонській – 53,6-63,9. Причому слід зазначити, що при обчисленні показників потреби у ліжках для лікування онкологічних хворих враховувались усі пацієнти, що підлягають госпіталізації для діагностики і спеціального лікування, в тому числі хворі IV клінічної групи. Тобто, виходячи з нормативного рівня, дефіцит ліжок для лікування онкологічних хворих у 2004 р. становив по областях 35,7 % і 48,2 % відповідно.

Аналіз показників діяльності онкологічної служби у динаміці 5-річного періоду свідчить про тенденції до підвищення ефективності використання спеціалізованих ліжок (див. табл.). Так, середнє число днів зайнятості ліжка зросло щорічно у Дніпропетровській області на 1,3 %, в Херсонській – на 3,7 %; середня тривалість перебування хворих на ліжку скорочувалася на 3,5 % і 1,1 % відповідно; щорічні темпи зниження показника летальності становили 9,5 % і 10,4 %.

У Херсонській області реалізований переважно централізований варіант дислокації онкологічних потужностей – 88,9 % ліжок розташовано на базі обласного онкологічного диспансера, інші (11,1 %) – на базі проктологічного відділення багатопрофільної лікарні. Для Дніпропетровської області характерний частково централізований (змішаний) варіант дислокації ліжок, при якому 38 % онкологічних ліжок для дорослих хворих (торакальні, хірургічні, проктологічні, урологічні, онкогінекологічні, ЛОР) розташовані на базі обласної та міських багатопрофільних лікарень. 10 ліжок для лікування дітей також розташовані на базі дитячої обласної лікарні.

Аналіз структури ліжкового фонду показав наявність відмінностей у його диференціації в

лікувальних закладах різних типів. Основну частку у 2004 р., як і в попередні роки (78,9 % в Дніпропетровській області і 73,3 % в Херсонській), складала онкологічні ліжка, інші – мали радіологічний профіль. У спеціалізованих онкологічних закладах (I тип) області ліжка, як правило, диференційовані за технологічним принципом (хірургічні, променеві, хіміотерапевтичні) – 76,5 % і за локалізацією ЗН (то-

ракальні, онкогінекологічні) – 23,5 %. Ліжка в ЛПЗ II типу входять до складу спеціалізованих відділень багатoproфільних лікарень, що здебільшого пов'язано з характером втручань (переважно хірургічних) як хворим на ЗН відповідної локалізації, так і пацієнтам із захворюваннями іншої етіології. Тому профілізацію цих онкологічних ліжок також можна розглядати з точки зору диференціації за технологією.

Таблиця

Динаміка показників діяльності онкологічних ліжок у Дніпропетровській і Херсонській областях*

Роки	Загальна кількість ліжок	Забезпеченість ліжками		Дні роботи ліжка**	Перебування хворого на ліжку (дні)	Летальність (%)
		на 10 тис. населення	на 1000 первинних хворих			
Дніпропетровська область						
2000	944	2,6	79,5	339,0	17,8	0,9
2001	1004	2,7	86,6	324,9	16,7	0,9
2002	967	2,7	79,3	343,0	16,1	0,8
2003	967	2,7	79,8	347,6	15,3	0,7
2004	967	2,8	79,3	356,8	15,4	0,6
середній темп приросту	0,7%	1,9%	0,1%	1,3%	-3,5%	-9,5%
Херсонська область						
2000	220	1,8	54,6	301,4	20,8	0,6
2001	220	1,8	53,6	307,9	22,4	0,4
2002	220	1,9	54,8	310,3	21,0	0,3
2003	220	1,9	60,7	341,5	20,7	0,6
2004	225	2,0	63,9	347,5	19,8	0,1
середній темп приросту	0,6%	2,7%	4,1%	3,7%	-1,1%	-10,4%

Примітки: 1. За даними [4]; 2. Враховуються всі ліжка для лікування онкологічних хворих.

Для аналізу обсягів і структури спеціального лікування онкологічних хворих за місцем його проведення нами відібрано 34911 випадків виконання радикальних хірургічних втручань (РХВ) у хворих на ЗН, мешканців Дніпропетровської області, і 6703 випадки – у мешканців Херсонської області. Аналіз розподілу загального обсягу виконаних РХВ за місцем їх проведення показав, що більшість операцій виконується у спеціалізованих закладах I типу, хоча при децентралізованій системі їх питома вага менше (63,6 % в Дніпропетровській області проти 76,7 % в Херсонській, $p < 0,001$). На базі ЛПЗ II типу в цих регіонах РХВ відповідно проводились в 30,9 % і 18,2 % випадках ($p < 0,001$), в той час як в інших закладах загальнолікувальної мережі (III тип) їх частка була незначною в обох регіонах (близько 5%).

Слід зазначити, що майже всі РХВ за виключенням декількох візуальних локалізацій (губи, захворювань шкіри, крім меланоми, тощо) виконуються виключно у стаціонарних умовах. Тому при аналізі потужностей мова йде, перш за все, про використання ліжкового фонду.

Питома вага РХВ при різних локалізаціях пухлин в основному відповідає тенденціям у захворюваності. Місце проведення операції більшою мірою визначається дислокацією ліжкового фонду, що пов'язано з профілем відділення або лікувального закладу. Так, встановлено, що на базі ЛПЗ I типу в обох регіонах РХВ частіше виконуються при локалізаціях пухлин у шлунку (близько 70 %), на шкірі (90-95 %), у молочній залозі (92-99 %), жіночих статевих органах (90-93 %), лімфоїдній та кровотвірній тканинах (50-61 %). При централізованому обслуговуванні в

Херсонському регіоні там же виконуються майже всі операції при пухлинах у бронхах і легенях (99%), при ураженні чоловічих статевих (76%) та сечовидільних органів (90%). У Дніпропетровському регіоні такі втручання виконуються в ЛПЗ II типу. При локалізаціях пухлини у щитоподібній залозі та головному мозку РХВ виконуються здебільшого на базі профільних відділень, де високоспеціалізована допомога надається як онкологічним хворим, так і пацієнтам із захворюваннями іншої етіології.

Слід відмітити, що згідно зі стандартами лікувальних заходів і медичних технологій під час лікування онкологічних хворих поряд з РХВ використовуються інтенсивні технології (променева - ПТ та хіміотерапія - ХТ), що потребують спеціальних умов, обладнання (медикаментів) та забезпечення лікарського нагляду. Проведення ПТ жорстко фіксовано специфічними умовами, а

саме – наявністю дорогого та небезпечного обладнання, що потребує спеціального приміщення, підготовленого медичного персоналу та ліжок, наближених до обладнання. Такі умови є на сьогоднішній день тільки в обласних онкологічних диспансерах (I тип), що визначає специфіку ПТ і потоки руху хворих. Так, у Дніпропетровському регіоні на кожні 100 радикальних втручань було проведено 43,9 курсів ПТ, переважно в закладах I типу (86,1%). В решті випадків лікування було виконано під наглядом лікарів, в тому числі у стаціонарних умовах, ЛПЗ II (13,5%) і III (0,4%) типу, але отримання процедур для таких хворих було пов'язане з поїздками в спеціалізовані онкологічні заклади. В Херсонській області було виконано 41,3 курсів ПТ на 100 РХВ, в тому числі у 97,1% випадків в умовах ЛПЗ I типу (рис. 1).

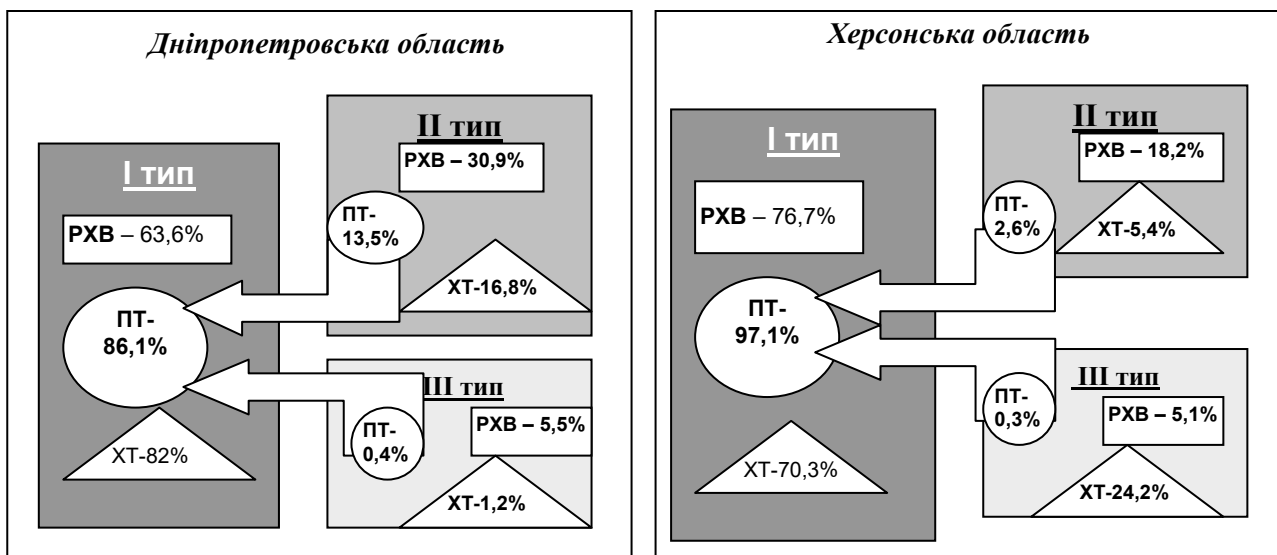


Рис. 1. Схема розподілу різних видів спеціального лікування хворих на ЗН по регіонах і типах ЛПЗ

Основний обсяг ПТ був виконаний у віддаленому післяопераційному періоді. Співвідношення кількості курсів ПТ на 100 хірургічних операцій в Дніпропетровській області становило по періодах: до РХВ – 1,0; під час операції (± 4 тижні) – 10,6; після РХВ – 32,3. Відповідні показники по Херсонському регіону становили – 4,7; 14,0; 22,6 курсів ПТ на 100 радикальних втручань ($p > 0,05$ між областями).

Хіміотерапевтичне лікування хворих на ЗН, яким були виконані РХВ, проводилось в ЛПЗ різних типів, переважно в спеціалізованих онкологічних закладах (70,3-82%) (див. рис. 1), проте, на відміну від ПТ, не потребувало спеціальних переміщень в інший лікувальний заклад.

Кількість ХТ на 100 радикальних операцій коливалась від 85,4 у Херсонській області до 102 – у Дніпропетровській. Розподіл обсягів виконання ХТ по періодах достовірно ($p > 0,05$) не відрізнявся по регіонах, а лікування здебільшого проводилось у віддаленому післяопераційному періоді (64,7-68,8%). Слід відмітити відносно високий відсоток виконання ХТ у ЛПЗ загальнолікувальної мережі (III тип) Херсонської області (24,2%), що свідчить про можливість отримання такого виду допомоги за місцем проживання.

Аналіз охоплення хворих на ЗН різними видами спеціального протипухлинного лікування дозволив встановити наступні закономірності. Майже в половині випадків хворим на ЗН було

проведене тільки радикальне хірургічне втручання – у 46,9 % (Дніпропетровська область) і 50,9 % хворих (Херсонська область, $p < 0,001$) (рис. 2). Найчастіше такий вид лікування проводився при локалізаціях пухлини у шлунку (65,5-

62,3 % відповідно по регіонах), ободовій кишці (75,1-66,1 %), підшлунковій залозі (87-88,9 %), бронхах і легенях (50,7-53,8 %), на шкірі (66,6-83,2 %), передміхуровій залозі (59,4-62,1 %).

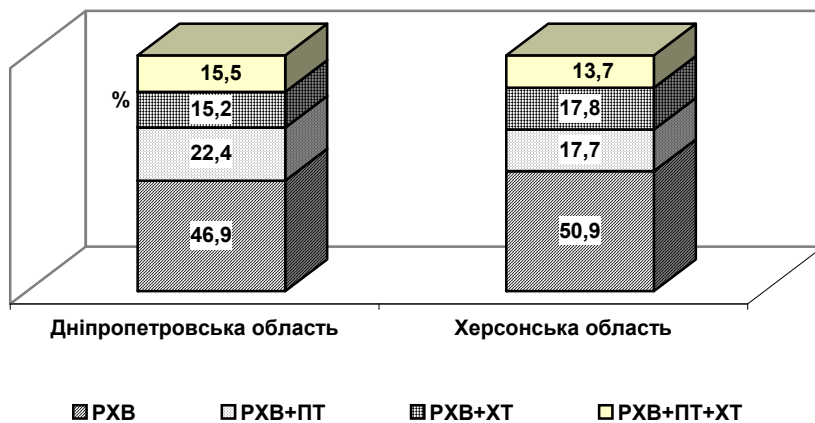


Рис. 2. Розподіл хворих на ЗН за частотою охоплення різними видами спеціального лікування по регіонах

Комбіноване хірургічне лікування з ПТ проводилось кожному п'ятому хворому у Дніпропетровській області (22,4 %) і шостому (17,7 %) у Херсонській ($p < 0,001$). У Дніпропетровському регіоні такі види лікування були основними при локалізаціях пухлин на губі (43,5 %), у гортані (43,8 %), тілі матки (50,4 %), головному мозку (45,9 %), щитовидній залозі (49,2 %). Переважання таких медичних технологій у Херсонській області спостерігалось при розташуванні пухлини у ротовій порожнині (39,1 %), прямій кишці (44,7 %), гортані (65,2 %), головному мозку (62,8 %).

Поєднання хірургічного лікування з хімотерапевтичним застосовувалось в обраних областях у 15,2-17,8 % випадків. При цьому така комбінація була переважною в обох регіонах тільки при злоякісних новоутвореннях лімфоїдній і кровотворній тканини (40,3 %-33,3 % випадків).

Комплексним хірургічним, променевим і хімотерапевтичним лікуванням було охоплено 15,5 % і 13,7 % хворих, мешканців Дніпропетровської і Херсонської областей відповідно. Причому з високою частотою воно проводилось при локалізаціях пухлин у ротовій порожнині (42,9-30,4 %), молочній залозі (36,3-43,2 %), лімфоїдній і кровотворній тканинах (35,5-33,3 %).

В цілому проведений аналіз аналізу стану і показників використання ліжкового фонду для організації радикального протипухлинного ліку-

вання в Дніпропетровській і Херсонській областях показав, що:

1. За період з 2000 по 2004 р. намітилась тенденція до підвищення інтенсивності (ефективності) використання ліжкового фонду для онкологічних хворих, зокрема, зросла зайнятість ліжок протягом року, скоротилася середня тривалість перебування на ліжку, зменшилась госпітальна летальність.

2. Дислокація ліжкового фонду для дорослих онкологічних хворих різняться по регіонах України по двох варіантах:

- повна централізація обсягу стаціонарної допомоги на рівні спеціалізованих онкологічних закладів (диспансерів, онкоцентрів);

- часткова централізація або змішана, тобто розгортання частки ліжок онкологічного і радіологічного профілю у високоспеціалізованих відділеннях (проктологічних, урологічних тощо) стаціонарних закладів третинного і вторинного рівня.

3. В реальних умовах 2/3 радикальних хірургічних втручань за більшістю локалізацій виконуються в спеціалізованих онкологічних закладах, 1/3 - у ЛПЗ загальнолікувальної мережі.

4. Променева терапія, як складова комплексного протипухлинного лікування при таких захворюваннях, виконується на базі спеціалізованих онкологічних закладів, незалежно від місця фактичної госпіталізації або нагляду за хворим, оскільки потребує специфічних умов для

виконання, насамперед спеціального обладнання та персоналу.

5. Місце застосування хіміотерапевтичних технологій здебільшого наближене до місця проживання пацієнтів і проводиться в ЛПЗ різних типів.

Встановлені на репрезентативних вибірках закономірності можуть слугувати підставою що-

до розгляду одного із можливих шляхів оптимізації організації лікування онкологічних хворих (зокрема, хірургічних втручань) через диференціацію стаціонарної допомоги за технологічним принципом, функціональне об'єднання спеціалізованих і загальнопрофільних госпітальних закладів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бюлетені Національного канцер-реєстру України №№ 1 – 6 (2000-2005) / Федоренко З.П. та ін. / Під ред. Шалімова С.О.- К.: 2000-2005.

2. Державна програма "Онкологія" на 2002-2006 роки: Затверджено Постановою Кабінету Міністрів України від 29 березня 2002 р. № 392.

3. Определение перспективной потребности населения в коечном фонде для лечения онколо-

гических больных и его рациональной структуры: Ведомственная инструкция МЗО Украины / Присяжнюк А.Е. и др.- К., 1987. – 11с.

4. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні: Статистичний довідник Центру медичної статистики МОЗ України / Під ред. М.В.Голубчикова.- К.: 2000-2004.



УДК 616-089.5(092) КЛІГУНЕНКО О.М.

ПРОФЕСОР О.М. КЛІГУНЕНКО (до 60-річчя від дня народження)

Колектив кафедри анестезіології, інтенсивної терапії і медицини невідкладних станів ФПО ДДМА щиро поздоровляє свого керівника, завідувачку кафедри, професора Олену Миколаївну Клігуненко з ювілейним днем народження!

Вона по праву входить в українську плеяду сильних осіб, мудрих, чуйних, відповідальних людей-лікарів від Бога. Народилася Олена Миколаївна в Одесі, в сім'ї аспірантів-істориків. Атмосфера в сім'ї батьків, що виконують дисертації і з ентузіазмом опановують секретами викладання у вищій школі, багато в чому зумовила і її життєвий шлях. У 1964 році вона з медаллю закінчує спеціалізовану фізико-математичну школу і єдина з класу поступає в медичний, а не в технічний інститут. І складно сказати, що більше вплинуло на такий вибір: на одному диханні прочитані «Думки і серце» Миколи Амосова або розповіді про дивовижну спеціальність – анестезіологію – Володі Івченка, працюючого дитячим анестезіологом в кардіоцентрі М.М. Амосова. Прагнення до анестезіології примушувало з третього курсу ходити на безкоштовні чергування, брати участь у роботі наукового студентського гуртка, виступати з доповідями на студентських наукових конференціях. І хоча перші роки після інституту довелося працювати дільничним терапевтом, душа рвалася в анестезіологію. З 1 січня 1973 року Олену Миколаївну переводять на посаду лікаря-анестезіолога обласної клінічної лікарні м. Полтави. Тут освоювалися ази спеціальності, звідси вона виїжджала на спеціалізацію до професора А.І. Трещинського, тут робила свої перші консультативні виїзди по лінії санітарної авіації. Час, обов'язки, надії, досягнення і поразки, нові ідеї. У цих вимірваннях епохи відображаються плідний творчий шлях і вагомі наукові досягнення. Прагнення до професійного удосконалення, яскравий приклад Вчителя – професора Л.В. Усенко, приводять її в клінічну ординатуру при кафедрі анестезіології і реані-



матології ДМІ (1979-1982 рр.), по закінченню якої Олену Миколаївну розподіляють на роботу асистентом цієї ж кафедри. Через рік (грудень 1983р.) – захист кандидатської дисертації, а в березні 1984 року - початок роботи над докторською. Тільки самозабутнє бажання допомагати хворим у поєднанні з дивовижною працездатністю, життєлюбністю і оптимізмом, доброзичливою аурую в колективі дозволили їй подолати всі труднощі на шляху до мети. У 1991 році - захист докторської дисертації в НДІ нейрохірургії ім. М.М. Бурденко АН СРСР, а в 1993 році –

присвоєння звання професора. Ще до захисту докторської дисертації і отримання звання професора Олену Миколаївну обирають (1991 рік) на посаду професора кафедри анестезіології і реаніматології. А з 1993 року і по цей час вона завідує кафедрою анестезіології і реаніматології ФУЛ, яка у подальшому була перейменована в кафедру анестезіології, інтенсивної терапії і медицини невідкладних станів ФПО ДДМА.

У хорошого лікаря, талановитого вченого, принципового керівника життя ніколи не буває легким. Прагнення допомогти тяжким хворим зумовило вибір наукового напрямку на багато років – вивчення патогенезу тяжкої черепно-мозкової травми в клініці і в експерименті. Вивчення механізмів адаптації до ТЧМТ лягло в основу концепції фармакологічного захисту головного мозку від гіпоксії: у клініці – за допомогою субнаркоотичних доз тіопенталу натрію і ГОМКу, а в експерименті – за допомогою сукцинату натрію (відомого сьогодні як препарат реамберин). З часом були вивчені ефективність і особливості дії гіпербаричної оксигенації, на великому експериментальному матеріалі вперше в СРСР обґрунтована доза введення плазмозамінника з функцією перенесення кисню – перфторану, що забезпечило його багаторічну клінічну ефективність у критичних хворих.

Основні напрями досліджень, які проводилися під безпосереднім науковим керівництвом або при консультативній допомозі члена-кореспондента АН і АМН України професора

Л.В.Усенко, представлені в дисертаційних роботах на звання кандидата: «Зміни біогенних амінів і властивостей реологій крові у хворих з гострою тяжкою черепно-мозковою травмою при використуванні в комплексному лікуванні різних варіантів фармакологічного захисту головного мозку від гіпоксії» і доктора медичних наук: «Механізми адаптації до тяжкої черепно-мозкової травми і способи захисту головного мозку від гіпоксії». У подальшому О.М. Клігуненко активно працює над проблемою обґрунтування доцільності використання і розробкою технологій застосування препарату «Перфторан» у хворих у критичних станах: при крововтраті, опіковому шоці, у торакальних хворих. Одержані результати були включені як фрагмент доктрини по організації і впровадженню медичної системи життєзабезпечення постраждалих під час техногенних аварій і катастроф, авторам якої, у тому числі і О.М. Клігуненко, в 2000 році була присуджена Державна премія України в галузі науки і техніки.

І сьогодні очолювана професором О.М. Клігуненко кафедра анестезіології, інтенсивної терапії і медицини невідкладних станів ФПО є однією з провідних у медичній академії. Зосереджена людина, Олена Миколаївна своїми ідеями, принципами гуманізму, винятковою працездатністю, позитивною біоенергетикою притягає молоду поросль, яка часто ще вагається у виборі спеціальності. Багато уваги завідувача кафедрою, професор Клігуненко О.М. приділяє підготовці майбутніх кадрів. Щорічно на кафедрі навчається 20-25 лікарів-інтернів за трьома спеціальностями: дитяча і доросла анестезіологія, медицина невідкладних станів. Клінічні ординатори кафедри успішно працюють у багатьох лікарнях області. Крім того, на кафедрі щорічно підвищують кваліфікацію понад 300 лікарів з Дніпропетровської та інших областей України. Під її керівництвом виконано і захищено 6 кандидатських дисертацій, готуються до захисту 4 роботи (з них 1 - докторська).

З липня 1991 року по цей час О.М. Клігуненко виконує обов'язки головного позаштатного анестезіолога ГУОЗ Дніпропетровської облдержадміністрації. За роки роботи обласним фахівцем проявила себе неабияким організатором служби. За її участі і при активній підтримці ГУОЗ були відкриті і реорганізовані відділення в більшості центральних районних і

міських лікарень області. Олена Миколаївна брала безпосередню участь в організації спеціалізованої допомоги і в лікуванні критичних хворих при вибуху домни (1993 рік) і трамвайній аварії (1996 рік) в м. Дніпродзержинську. Як висококваліфікований фахівець, професор Клігуненко О.М. не тільки надає цілодобово консультативну допомогу лікарям-анестезіологам області, але і, в будь-яку годину дня або ночі, готова їхати в найвіддаленіший куточок області, щоб власноручно надати допомогу тяжкому хворому, здійснюючи 50 виїздів по санавіації на рік.

Консультуючи по лінії санітарної авіації, Клігуненко О.М. зосередила свою увагу на організації і якості надання допомоги критичним хворим акушерського профілю. Розроблена нею система лікування гострої крововтрати в акушерських хворих не тільки ефективно працює в ЛПЗ області, але і увійшла до республіканського стандарту лікування. Вона брала участь у розробці стандартів інтенсивної терапії і знеболення у хворих у плановій і ургентній абдомінальній хірургії і проктології.

Професор О.М. Клігуненко - автор і співавтор 390 наукових робіт, з яких 8 - підручники і наукові посібники, 12 - методичні рекомендації для лікарів, затверджені МОЗ України, 3 - винаходи. Член редакційної колегії журналів «Біль, знеболення та інтенсивна терапія», «Український журнал екстремальної медицини», «Медицина невідкладних станів». З 1995 року по цей час член Спеціалізованої вченої ради Д 08.601.01 по захисту докторських і кандидатських дисертацій.

Дорога Олено Миколаївно! Ваш ювілей - це вік зрілого досвіду і інтелектуальної сили, вік розвиненого інстинкту громадськості. Попереду величезна робота, оскільки проблеми улюбленої спеціальності (боротьба з людським болем, інтенсивна і невідкладна терапія ради порятунку життя) залишаються болем людства. Так, це нелегке, повне тривоги, але істинно щасливе життя. Життя і подолання вершин заради життя людей.

Ми бажаємо, щоб сили і стійкість, віра і надія не залишали Вас, Олено Миколаївно! Ви – мудрий, талановитий керівник, прекрасна, сповнена співчуттям Людина, справжній лікар-професіонал. Бажаємо Вам міцного здоров'я, щастя, наукового оптимізму, подальших успіхів у до-рученій Вам відповідальній справі!

Колектив кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО

УДК 617.3 (092) СМІРНОВА Л.О.

*О.Є. Лоскутов,
А.М. Кондрашов*

ПРОФЕСОР СМІРНОВА ЛІДІЯ ОЛЕКСІЇВНА (ДО 100-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)

Дніпропетровська державна медична академія

26 березня 2007 року виповнилося 100 років від дня народження завідувачки кафедри травматології, ортопедії та військово-польової хірургії, лікаря ортопеда-травматолога вищої категорії, талановитого вченого і блискучого педагога, людини з активною життєвою позицією, заслуженого працівника Вищої школи СРСР, доктора медичних наук, професора Смирнової Лідії Олексіївни.

Смирнова Лідія Олексіївна народилася 26 березня 1907 року в сім'ї робітника типографії.

Трудовий шлях Лідії Олексіївни почався в 1925 році, коли вона закінчила Дніпропетровське фельдшерсько-акушерське училище і працювала у м.Бердянську. Потім вона була направлена для навчання в Дніпропетровський медичний інститут. Після закінчення інституту в 1931р. Л.О.Смирнова працювала до 1939 року в лікарсько-санітарному відділенні Придніпровської залізниці.

Під час роботи керівником медсанцеху заводу, а потім головним лікарем залізничної лікарні вона проявила себе як надзвичайно талановитий організатор, схильний до наукового узагальнення.

У 1939 році Лідія Олексіївна поступила аспірантом на кафедру акушерства та гінекології Дніпропетровського медичного інституту, але її наукову роботу завершити не вдалося у зв'язку з початком Великої Вітчизняної війни.

У роки Великої Вітчизняної війни Лідія Олексіївна була головним хірургом спеціалізованого евакогоспіталю, де особливо яскраво проявився її талант хірурга і організатора охорони здоров'я. В 1944 році, повернувшись до Дніпропетровська, Л.О.Смирнова була обрана за конкурсом асистентом кафедри травматології та ортопедії, яку очолював відомий вчений Санкт-Петербурзької школи ортопедів-травматологів професор Т.М.Степанов. Під його керівництвом Лідія Олексіївна Смирнова в 1946 році успішно захистила кандидатську дисертацію "Патологія



коротких кукс гомілки". Минуло багато років, а питання, викладені в кандидатській дисертації Л.О.Смирнової, лишилися актуальними і зараз, і досвід, набутий у військові години по шкірній пластиці, поставив її у ряд вчених, добре знайомих з цією проблемою.

В 1950 році їй присвоєне звання доцента за курсом травматології та ортопедії, який вона викладала з 1952 по 1958 роки в складі кафедри госпітальної хірургії. В 1958 році Л.О.Смирнова була призначена завідуючою кафедрою травматології, ортопедії та ВПХ,

яка знову була відокремлена в самостійну одиницю. В 1959 році вона успішно захистила докторську дисертацію на тему "Реактивні зміни надкiсткових-кiсткових нервiв при травмi стегна i вплив стимулюючої терапiї" i в 1960 році затверджена у званні професора. За матеріалами дисертації Л.О.Смирнова написала та опублікувала монографію, яка за оригінальністю і системністю нейрогістологічних досліджень є унікальною.

Лідії Олексіївни вперше вдалося розкрити, що травма кісток і м'яких тканин – не автономний процес, його перебіг знаходиться в постійній залежності від впливу нервової системи. Зрощення переломів і репаративні процеси в оточуючих кістку м'яких тканинах в значному ступені залежать від стану рецепторного апарату спинного мозку, контрлатеральних сегментів центральної нервової системи. Лідія Олексіївна розробила методи комплексного лікування, які направлені на прискорення зрощення переломів і одержала позитивні результати.

У подальшому ця ідея знайшла своє продовження в роботах П.Т.Сягайло, А.М.Кондрашова, М.Н.Мажари та інших.

Крім професора Л.О.Смирнової, у складі кафедри працювали асистенти А.С.Бондарюк, Г.Е.Зеленська, Ю.К.Францен, клінічний ординатор Ю.К.Кухарчук. Клінічною базою кафедри було доросле ортопедо-травматологічне від-

ділення обласної лікарні ім.І.І.Мечникова. За ініціативою професора Л.О.Смирнової розширилася клінічна база кафедри: в 1960 році було відкрите дитяче ортопедичне відділення, створена одна з перших в Україні лабораторія консервування тканин. На кафедрі було розпочате глибоке вивчення питань трансплантації кісткової тканини у дітей і дорослих (Ю.К.Францен), сухожильної тканини (доцент Ю.Ю.Колонтай), реактивних змін периферичних нервів при забоях і синдромі розчавлення (аспірант П.Т.Сягайло), відкритих переломів трубчастих кісток і місцевої гіпотермії (асистент А.М.Кондрашов), в експерименті вивчалися реактивні зміни в нервових стовбурах, судинах і м'язах при застосуванні черезкісткового компресійно-дистракційного остеосинтезу (аспірант М.Н.Мажара, клінічний ординатор В.М.Яковлев). Співробітники кафедри розробляють нові методи комплексного лікування періартриту плечового суглобу (асистент О.М.Бобров), несправжніх суглобів кісток гомілки (Г.О.Подвігін), оперативного лікування переломів із використанням гетерогенних кісткових трансплантатів (клінічний ординатор Л.М.Головаха).

Значний внесок Лідія Олексіївна зробила у розвиток та удосконалення методів лікування опорно-рухового апарату. Свідченням тому є численні статті, які були опубліковані професором Л.О.Смирновою та її дисертантами. Багато часу вона приділяла питанням боротьби з травматизмом, особливо в гірничорудній промисловості.

Під керівництвом Л.О.Смирнової колектив кафедри і клініки активно працює з органами практичної охорони здоров'я. Щорічно в містах і районах області проводилися республіканські, обласні і районні науково-практичні конференції, в яких брали участь головні вчені країни - В.А.Неговський, Ф.Р.Богданов, М.П.Новаченко, О.О.Корж, І.В.Шумада, М.В.Андрусон і багато інших.

Для навчальних баз, крім основної бази в обласній лікарні ім. І.І.Мечникова, використовувалися дитячий кістково-туберкульозний санаторій, спеціалізована школа-інтернат для дітей, хворих на сколіоз, травматологічні відділення та травм пункт 6 міської лікарні.

Багато уваги Лідія Олексіївна приділяла учбово-методичній роботі. В 1976 році вийшов у світ підручник для студентів "Практичні заняття по травматології та ортопедії", написаний Лідією Олексіївною у співавторстві з професором І.В.Шумадою.

Працюючи з 1958 по 1970 роки завідувачем кафедри травматології, ортопедії і військово-польової хірургії, Лідія Олексіївна створила свою наукову школу ортопедів-травматологів.

Висококваліфікований ортопед-травматолог, професор Л.А.Смирнова дуже добре володіла складною технікою операцій на опорно-руховому апараті і користувалася великою повагою у хворих та населення. Це повною мірою характеризує широку наукову та педагогічну ерудицію Лідії Олексіївни.

Як вчений та педагог, вона приділяла велику увагу вихованню молодих фахівців, 25 років Лідія Олексіївна керувала Обласною науковою спілкою ортопедів-травматологів і 15 років-студентським науковим гуртком, а також була членом правління Всесоюзної та Республіканської спілки ортопедів-травматологів. Однією з перших серед науковців медичного інституту професор Л.А.Смирнова виступала з доповідями на Міжнародних конгресах в Лейпцигу (НДР), Будапешті (Угорщина), Відні (Австрія), які були вислухані з великою зацікавленістю. Багато років Лідія Олексіївна спілкувалася з видатними вченими ортопедами-травматологами (Н.П.Новаченком, Ф.Р.Богдановим, А.Е.Фруміною, М.М.Пріоровим, М.В.Волковим, А.В.Капланом, Б.Бойчевим та з багатьма іншими). Лідія Олексіївна Смирнова була яскравим представником вітчизняної школи ортопедів-травматологів.

Під керівництвом професора Л.О.Смирнової написано і захищено 3 докторських і 16 кандидатських дисертацій. І після виходу на пенсію вона до 1976 року була науковим консультантом кафедри, продовжувала активно працювати, передаючи свій величезний досвід і знання молоді. Її перу належить більше 140 наукових робіт. В 1981 році на IV Всесоюзному з'їзді ортопедів-травматологів їй був вручений диплом "Почесного члена Всесоюзного товариства ортопедів і травматологів".

У свій час Лідія Олексіївна Смирнова була активним і енергійним громадським діячем, секретарем комсомольської та партійної організацій інституту, членом Обласного комітету захисту мира, головою Дніпропетровського міського комітету захисту мира, депутатом районної Ради багатьох скликань.

За свої ратні і трудові подвиги в роки Вітчизняної війни і післявоєнний період нагороджена трьома орденами і тринадцятьма медалями, а також почесними медалями "Советского фонда Мира", Золотою медаллю "Борця за мир" та медалями "Заслуженого работника Высшей школы" та "Ветеран труда".

Всі, хто знав Л.О.Смирнову, назавжди зберуть пам'ять про її велику працездатність, енергійність, глибокі знання і досвід, про людину, яка віддала життя служінню народу, своїй країні, вихованню наукових, педагогічних та практичних кадрів.