

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2007 Том XII №3

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 № 3 від 27.09.2007р.)

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 22.10.2007р.
Формат 60x84/8. Друк офсетний.
Папір офсетний.
Умовн. друк. арк. 7,1
Зам. № 207. 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 №3

Науковий журнал Дніпропетровської державної медичної академії

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

ЗМІСТ

CONTENTS

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

THEORETICAL MEDICINE

Хижняк О.М., Лутай Н.В. Особливості глікозилюваності компонентів крові при онкопатологіях різного генезу

4 **Khyzhnyak O.M., Lutay N.V.** Peculiarities of glycosylation of blood components in oncopathologies of different genesis

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

Пашковська Н.В. Особливості когнітивних функцій у хворих на діабетичну енцефалопатію залежно від стадії та типу основного захворювання

8 **Pashkovs'ka N.V.** Peculiarities of cognitive functions in patients with diabetic encephalopathy depending on stage and basic disease type

Дроздова І.В., Мацуга О.М. Межі "норма-патологія" показників іпохондрії, депресії та істерії у хворих на артеріальну гіпертензію

12 **Drozdova I.V., Matsuha O.M.** Borders of "Norm-pathology" of hypochondria, depression and hysteria findings in patients with arterial hypertension

Абрамов В.В., Смирнова О.Л., Неханевич О.Б. Застосування препарату фітобене у пацієнтів із больовим синдромом, зумовленим ушкодженнями зв'язкового апарату нижніх кінцівок

22 **Abramov V.V., Smyrnova O.L., Nekhanevych O.B.** Usage of preparation phytobene in patients with pain syndrome, caused by lesion of joint apparatus of lower extremities

Шапошник І.І., Салашенко А.О. Ефективність лікування милдронатом больових с поєднанням ішемічної болізни серця і дисциркуляторної енцефалопатії

27 **Shaposhnyk I.I., Salashenko A.O.** Efficacy of mildronate treatment in patients with combination of ischemic heart disease and discirculatory encephalopathy

Крушевський В.Д. Хронічні обструктивні захворювання легень, тютюнопаління і ендогенний оксид азоту

33 **Krushevs'ky V.D.** Chronic obstructive pulmonary diseases, tobacco-smoking and endogenic nitrogen oxyde

Дідковський В.П., Шаргородська І.В. Сучасні проблеми створення офтальмохірургічного інструментарію

38 **Didkovs'ky V.P., Sharhorods'ka I.V.** Modern problems of ophthalmologic surgical tools development

Готько Є.С. Лікування ранніх стадій раку грудної залози у чоловіків

42 **Hot'ko Ye.S.** Treatment of early stages of male breast cancer

Мороз С.М. Тривожні розлади в кардіології та методи їх корекції

51 **Moroz S.M.** Anxiety disorders in cardiology and methods of their corection

Потапов В.О., Стрельцова Т.Р. Стан рецепторного апарату епітелію шийки матки у жінок, інфікованих вірусом папіломи людини, що застосовують оральну контрацепцію

55 **Potapov V.O., Strel'tsova T.R.** State of receptor apparatus of cervix uteri epithelium in females infected with human papilloma virus who use oral contraceptives

Власова О.М. Ендоскопічна оцінка ефективності лікування кандидозу товстої кишки

60 **Vlasova O.M.** Endoscopic assessment of efficacy of large intestine candidosis treatment

Фастовець О.О. Диспансеризація хворих на патологічне стирання зубів

64 **Fastovets' O.O.** Prophylactic medical examination of patients with pathologic tooth wear

Глазунов О.А. Стан твердих тканин зубів у працівників залізничної промисловості

68 **Hlazunov O.A.** State of hard tooth tissues in workers of ore-mining industry

Алексенко О.Г. Можливість лікувальної тактики у хворих із доброякісними захворюваннями молочної залози

72 **Alexenko O.H.** Possibility of treatment tactics in patients with benign diseases of mammary gland

Конопкіна Л.І. Особливості клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень: вплив Streptococcus pneumonia та Haemophilus influenzae на формування і прогресування патологічного процесу

74 **Konopkina L.I.** Peculiarities of clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: impact of Streptococcus pneumonia and Haemophilus influenzae on development and progressing of pathologic process

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2007 Том XII №3

Науковий журнал Дніпропетровської державної медичної академії

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

Риженко С.А., Штепа О.П., Моргачова В.І. Організація діяльності санепідстанцій I та II рівнів у разі виникнення надзвичайних ситуацій

Шевченко О.А., Деркачов Е.А., Огір Л.Б., Мороз Н.М., Огір К.Ю. Вплив забруднення ґрунту на захворюваність дитячого населення на території інтенсивного техногенного навантаження

Сергєєва Т.А. Удосконалення системи епідеміологічного нагляду за гепатитами В і С в Україні

Щудро С.А. Вплив вітамінної недостатності у харчуванні школярів-підлітків на амінокислотний склад плазми крові

Плачков С.Ф. Антропометричні показники новонароджених м. Новомосковська та їх фізіолого-гігієнічна оцінка

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

Лехан В.М., Волчек В.В. Порівняльний аналіз підходів до підвищення структурної ефективності стаціонарних відділень терапевтичного профілю багатопрофільних лікарень великих міст

PREVENTIVE MEDICINE

80 Ryzhenko S.A., Shtepa O.P., Morhachova V.I. Organization of activity of sanitary-and-epidemiologic stations of I and II levels in case of extraordinary situations

84 Shevchenko O.A., Derkachov Ye.A., Ohir L.B., Moroz N.M., Ohir K. Yu. Impact of soil contamination and morbidity of children's population living on the territory of intensive technogenic load

88 Serheyeva T.A. Improvement of epidemiologic supervision system over hepatitis B and C morbidity in Ukraine

93 Shchudro S.A. Impact of vitamin insufficiency on aminoacid content of blood plasma in nutrition of pupils-adolescents

99 Plachkov S.F. Anthropometric findings of the newborns of Novomoskovsk city and their physiologic-hygienic assessment

SOCIAL MEDICINE

104 Lekhan V.M., Volchek V.V. Comparative analysis of approaches to improvement of structural efficacy of in-patient units of therapeutic profile of multiprofile hospitals in the big cities

УДК 577.112.85:575.6:616-006

**О.М. Хижняк,
Н.В. Лутай**

**ОСОБЛИВОСТІ ГЛІКОЗИЛЬОВАНOSTI
КОМПОНЕНТІВ КРОВІ ПРИ
ОНКОПАТОЛОГІЯХ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ**

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра біохімії, медичної та фармацевтичної хімії
(зав. – д.мед.н., проф. О.З.Бразалук)*

Ключові слова: глікокон'югати,
клітини крові, онкопатологія
Key words: *glycoconjugates, blood
cells, oncopathology*

Резюме. *Целью данной работы было определение количественных характеристик фибронектина (ФН) плазмы крови, его углеводного компонента, фрагментирования и гликозилированности при онкопатологиях различного генеза, а также изучение структуры поверхностных гликокон'югатов клеток крови при указанных патологиях. Были обследованы больные с доброкачественными и злокачественными новообразованиями щитовидной железы, больные раком гортани и органов ротовой полости. Установлено, что при онкотрансформации различного генеза в крови наблюдается появление специфических фрагментов плазменного ФН с молекулярной массой 120, 117, 101, 96, 70 та 32 кДа, а также интактной субъединицы с массой 257 кДа. У онкобольных наблюдалось снижение количества сиалокон'югатов на поверхности клеток крови, а также снижение уровня плазменного ФН по сравнению с нормой.*

Summary. *The aim of this research was to determine quantitative characteristics of blood plasma fibronectin (F), its carbohydrate component, fragmentation and glycosilation in oncopathologies of different genesis as well as superficial glycoconjugates of blood cells in these pathologies. Patients with malignant neoplasms of thyroid gland, larynx cancer and organs of oral cavity were examined. It was determined that in the oncotransformation of different genesis in the blood there is observed appearance of specific fragments of plasma F with molecular weight 120, 117, 101, 96, 70 and 32 kDa and intact subunit with weight 257 kDa. It was observed reduction of quantity of sialoconjugates on blood cells surface in the oncologic patients as well as reduction of plasma F level as compared with the norm.*

Пошук ранніх онкомаркерів є пріоритетним напрямком наукових досліджень не тільки клінічної онкології. Вивчення структури, поведінки пухлини, її злоякісного потенціалу, встановлення критеріїв визначення останнього – це задачі для вирішення багатьох досліджень як клінічного, так і теоретичного напрямку. Але при цьому не слід забувати, що “навколишнє середовище” пухлини теж специфічно реагує на зміну імунного статусу, морфо-функціональних характеристик імункомпетентних клітин, гомеостазу і т.п [3]. Вивчення цих змін, викреслення серед них ознак, що з'являються специфічно як відповідь на онкотрансформацію, може вказати на нові діагностичні критерії встановлення ранніх проявів онкопроцесу.

Адгезія, диференціювання, проліферація, міграційні процеси реалізуються клітинами завдяки специфічному апарату на їх поверхні – комплексу кон'югованих білків та вуглеводів, що мають специфічний склад та розташування. Крім того, існують позаклітинні речовини, що також

беруть участь у вищезазначених реакціях. Однією з таких речовин є фібронектин – глікопротеїн, який є складовою багатьох біологічних рідин та тканин організму людини. Встановлена роль фібронектинів у патогенезі багатьох захворювань, при цьому залишається маловивченим питання участі цієї групи складних білків у процесах онкогенної трансформації [9, 10].

З метою пошуку ранніх онкомаркерів, на наш погляд, особливий інтерес викликає визначення вмісту фібронектинів при розвитку онкопатології у плазмі крові. Літературні джерела містять дуже мало даних про кількісний аналіз зміни рівня фібронектину, його деградованості і глікозильованості у плазмі крові при онкопатологічних станах різного генезу [4]. Є дані стосовно того, що продукти деградації фібронектину мають активний вплив на процеси онкотрансформації, що, у свою чергу, може слугувати онкомаркером.

Поява специфічних метаболітів у плазмі крові не є абсолютним показником розвитку в організмі будь-якого онкопроцесу. Комплексне до-

слідження, наряду з ними, поверхні клітинного компоненту крові збільшує вірогідність встановлення наявності онкопроцесу, що розвивається. Адже при розвитку онкозахворювань відбувається зміна вуглеводної частини окремих глікокон'югатів компонентів крові та порушення глікозилювання, що призводить до зміни міжклітинного розпізнавання, процесів адгезії, клітинного росту тощо [6, 8]. Саме тому є дуже важливим детальне вивчення кількісних та якісних характеристик плазмового фібрoneктину та вуглеводної складової мембран клітин крові при розвитку онкопатології різної локалізації.

Метою нашого дослідження є визначення кількісних характеристик фібрoneктину плазми крові, його вуглеводного компоненту, фрагментування та глікозилюваності при онкопатології різного генезу, а також вивчення структури поверхневих глікокон'югатів клітин крові при зазначених захворюваннях.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводили на крові практично здорових людей (n=10) та крові хворих на доброякісні захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) (n=12) – група I, хворих на рак ЩЗ (n=14) – група II, хворих на рак органів ротової порожнини (n=16) – група III та хворих на рак гортані (n=8) – група IV. Всі хворі досліджувалися до оперативного втручання.

Вміст плазмового фібрoneктину (ФН) у крові досліджували методом кількісного ракетного імуноелектрофорезу з використанням поліклональної моноспецифічної кролячої антисироватки до ФН людини. Специфічність отриманої антисироватки перевіряли перехрестним та ракетним імуноелектрофорезами [1].

Дослідження фрагментованості молекул ФН проводили методом імуноблоту, який здійснювали після проведення розділення білків плазми крові за допомогою електрофорезу у поліакриламідному гелі ПААГ та електропереносу білків на нітроцелюлозну мембрану [7].

Вивчення структури поверхневих глікокон'югатів клітин крові, а саме сіалоглікокон'югатної карти, визначали методом лектин-блоту за допомогою лектину SNA, специфічного до Neu5Acα2→6Gal [7].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Excel, використовуючи t-критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначення рівня плазмового (ФН) в умовно здорових людей (контрольна група) вказало на значення 371 ± 28 мкг/л, що збігається з даними

літератури. Дана концентрація фібрoneктину була еталонним показником при аналізі рівня ПФ у хворих на онкопатологію.

У I групу увійшли хворі на доброякісні захворювання щитоподібної залози, II групу склали хворі зі злоякісними новоутвореннями ЩЗ. Порівняльний аналіз рівня плазмового ФН вказав на зниження його концентрації порівняно з нормою (рис.1).

У групі I концентрація плазмового ФН знизилася на 18,2% ($p < 0,05$) порівняно з нормою; у групі II цей показник знизився більш значно – на 24,7% ($p < 0,05$). Ці дані вказують на загальну тенденцію до зниження рівня плазмового ФН при онкозахворюваннях щитоподібної залози.

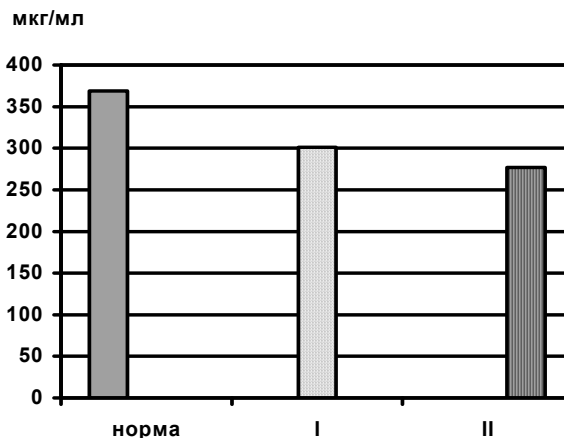


Рис.1. Рівень плазмового фібрoneктину у хворих на доброякісні (I) та злоякісні (II) новоутворення щитоподібної залози

Для більш глибокого аналізу змін рівня плазмового ФН ми дослідили його концентрацію у хворих на рак органів ротової порожнини (група III) та рак гортані (група IV) (рис.2) та проаналізували її коливання порівняно з нормою та з даними у I і II групах.

При аналізі концентрації плазмового ФН у хворих III та IV груп спостерігалось достовірне зниження показника порівняно з нормою: майже у 2 рази у III групі та у 1,4 рази у IV групі відповідно.

Таким чином, спостерігалась загальна тенденція до зниження рівня плазмового ФН у всіх дослідних групах, причому найбільш виразне падіння концентрації ФН спостерігалось при злоякісних пухлинах.

Аналіз літературних даних вказав на відсутність даних стосовно рівня плазмового ФН при онкозахворюваннях гортані та органів рото-

вої порожнини. Проте є дані, що зниження його концентрації відбувається при інфекції, сепсисі, після хірургічних втручань, при опіках, травмах, що пов'язано з його споживанням клітинами ретикулоендотеліальної системи та пошкодженими тканинами, при виснаженні у результаті голодування та подібних станах [2]. Саме тому ми вважаємо доцільним не ізольоване дослідження рівня плазмового ФН при онкозахворюваннях з метою пошуку онкомаркерів, а у сукупності із дослідженням стану поверхневих глікокон'югатів клітин крові, що, на наш погляд, дозволяє більш достовірно вказати на розвиток саме онкологічного процесу.

Нами були досліджені клітини крові хворих всіх чотирьох груп та проведений порівняльний аналіз із контрольною групою.

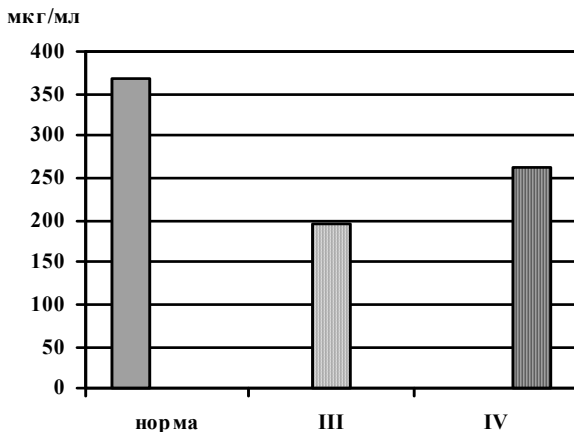


Рис.2. Рівень плазмового фібронектину у хворих на рак органів ротової порожнини (III) та рак гортані (IV)

Нами були встановлені особливості глікозилюваності поверхні еритроцитів при онкозахворюваннях різного генезу. Так, рецептори до SNA у I групі хворих розподілялись на поверхні еритроцитів нерівномірно; при цьому позитивні ділянки були присутні більш ніж як на 50% клітин. SNA-позитивні еритроцити мали гетерогенний характер забарвлення з чередуванням слабо- та різкопозитивних ділянок. Подібна картина спостерігалася нами і у групі II, з тією лише різницею, що кількість позитивних клітин була менше на 5,6% ($p < 0,1$) порівняно з I досліджуваною групою.

Характер розподілення SNA-позитивних ділянок на поверхні еритроцитів у III та IV групах хворих на рак був схожий з таким у II групі. Інтенсивність забарвлення позитивних локусів мала коливання від помірної до значної. Порів-

няно з групою контролю у всіх досліджуваних групах кількість SNA-позитивних еритроцитів була зниженою.

Особливості глікозилюваності поверхні лейкоцитів при онкозахворюваннях різного генезу.

Аналіз проведеної гістохімічної реакції з SNA вказав на наступні особливості структури поверхневих глікокон'югатів лейкоцитів. У всіх досліджуваних групах (у I групі в меншій мірі) спостерігалася зниження кількості SNA-позитивних лейкоцитів порівняно з контролем. Коливання інтенсивності позитивних ділянок теж вказувало на зміну структури гліканів рецепторного апарату, оскільки в контрольній групі майже всі SNA-позитивні ділянки мали гомогенну (помірну) інтенсивність.

Таким чином, при розвитку в організмі людини онкопатології різного генезу відбувається зміна рецепторної карти на поверхні еритроцитів та лейкоцитів, що супроводжується зниженням кількості позитивних ділянок на всіх клітинних елементах крові порівняно з нормою. Це свідчить, у першу чергу, про зменшення кількості сіалових кислот на поверхні клітин. За даними літератури, порушення процесів сіалювання гліканів на поверхні імунокомпетентних клітин відбувається в умовах імунодепресії, що супроводжується, відповідно, збільшенням D-галактозильних залишків із різною послідовністю. Це призводить до модифікації процесів клітинної адгезії, порушення імунної відповіді, а також формування умов для метастазування пухлинних клітин [5].

Фрагментованість плазмового ФН при онкозахворюваннях різного генезу.

Дослідження хімічних якостей розчинного плазмового ФН вказало на те, що у 100% випадків у інтактній формі існують субодиниці з молекулярною масою 257 та 218 кДа та у деградованому стані у вигляді фрагментів із молекулярними масами 120, 117, 101, 96, 70 та 32 кДа. Імуноблот-аналіз дозволив встановити, що фрагменти з молекулярними масами 96, 70 та 32 кДа, а також інтактна субодиниця 257 кДа спостерігалися лише у плазмі дослідних II групи. Поява специфічних фрагментів плазмового ФН може бути пов'язана з декількома механізмами: активацією протеолітичних систем при прогресуючих проліферативних процесах, при активації ферментних систем плазми крові або при аутопротеолізі. За даними літератури, наприклад, фрагмент із масою 35 кДа має мітогенну активність, що має значення у патогенезі онкотрансформації.

Таким чином, комплексне дослідження компонентів крові, які є “дзеркалом” змін в організмі людини при розвитку патологічних процесів, у тому числі при онкогенній трансформації, дозволили встановити деякі особливості модифікації структури поверхневих глікокон’югатів клітин крові, а також виявити трансформацію гліканової карти еритроцитів та лейкоцитів; встановити зміни концентрації плазмового фібронектину з появою специфічних фрагментів цього протеоглікану.

ВИСНОВКИ

1. З метою пошуку онкомаркерів при розвитку онкологічного захворювання будь-якої локалізації необхідне комплексне дослідження структурних елементів крові.

2. При розвитку онкопатологічних процесів різного генезу та локалізації рівень плазмового ФН достовірно знижується порівняно з нормою.

3. Зміни структури гліканової складової поверхневих глікокон’югатів еритроцитів та лейкоцитів мають схожі ознаки у всіх дослідних групах, характеризуючись зниженням кількості сіалокон’югатів та появою гетерогенного характеру інтенсивності гістохімічної реакції порівняно з нормою.

4. При реалізації процесів онкотрансформації різного генезу у крові спостерігається поява у деградованому стані специфічних фрагментів плазмового ФН з молекулярною масою 120, 117, 101, 96, 70 та 32 кДа, а також інтактною субодиниці з масою 257 кДа.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кучеренко М.С., Бабенюк Ю.Д., Войцицький В.М. Сучасні методи біохімічних досліджень.- К.: Фітосоціоцентр, 2001.- 424 с.

2. Поддубная И.В. Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой.- М.: Медицина, 2001.- 432с.

3. Differences in glycosylation of intracellular proteins between benign and malignant thyroid neoplasms / Krzeslak A., Pomorski L., Gaj Z., Lipinska A. // *Cancer Lett.*- 2003.- Vol. 196, N1.- P.101-107.

4. High-sensitivity profiling of glycoproteins from human blood serum through multiple-lectin affinity chromatography and liquid chromatography/tandem mass spectrometry / Madera M., Mechref Y., Klouckova L., Novotny M. // *J. Chromatogr. B. Analvt. Technol. Biomed. Life Sci.*- 2007.- Vol.845, N1.- P.121-137.

5. Мікрогетерогенність глікокон’югатів та злоскісна трансформація клітин / Шевцова А.І., Браза-

лук О.З., Письменецька І.Ю. та ін. // *Онкологія.*- 2007.- Т.9, №1.- С.4-10.

6. Neoplastic transformation of the thyroid gland is accompanied by changes in cellular sialylation / Babal P., Janega P., Cerna A. et al. // *Acta Histo-chem.*- 2006.- Vol.108, N2.- P.133-140.

7. Roth J. The lectins. Molecular probes in cell biology and membrane research // *Exp. Pathol.*- 1978.- N 3.- P. 253.

8. Sialic acid expression in autoimmune thyroiditis / Babal P., Janega P., Kholova I. et al. // *Acta Histochem.*- 2004.- Vol.104, N4.- P.343-347.

9. Sialoglycoconjugate expression in primary colorectal cancer and metastatic lymph node tissues / Inagaki Y., Tang W., Guo Q. et al. // *Hepatogastroenterology.*- 2007.- Vol.54.- P.53-57.

10. Sialylation of intracellular proteins of thyroid lesions / Krzeslak A., Gaj Z., Pomorski L., Lipinska A. // *Oncol. Rep.*- 2007.- Vol.17, N5.- P.1237-1242.



УДК 616.831:616.379-008.64:616.89-008.45/.48

Н.В. Пашковська

ОСОБЛИВОСТІ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАДІЇ ТА ТИПУ ОСНОВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

Буковинський державний медичний університет
кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології
(зав. – д. мед. н., проф. І.Й.Сидорчук)
м. Чернівці

Ключові слова: діабетична енцефалопатія, цукровий діабет, когнітивні функції

Key words: diabetic encephalopathy, diabetes mellitus, cognitive functions

Резюме. Изучены дифференциальные особенности когнитивных функций у больных диабетической энцефалопатией в зависимости от стадии и типа основного заболевания. Диабетическая энцефалопатия при инсулинозависимом сахарном диабете сопровождалась достоверно более выраженным снижением скорости сенсомоторных реакций, недостаточной концентрацией внимания, ее нестойкостью, склонностью к истощению по отношению к пациентам, которые страдают инсулинозависимым сахарным диабетом. У больных диабетической энцефалопатией с сахарным диабетом типа 2 отмечалось более достоверное снижение показателей кратковременной и длительной памяти по сравнению как со здоровыми лицами, так и с больными сахарным диабетом типа 1. Выявленные изменения прогрессировали в соответствии со стадией энцефалопатии.

Summary. The differential peculiarities of cognitive functions in patients with diabetic encephalopathy (DE) were studied in relation to the stage and type of basic disease. DE in case of insulin-dependent diabetes mellitus was followed by a reliably more marked decrease of sensory-motor reactions rate, insufficient concentration of attention, its instability and inclination to exhaustion with reference to the patients suffering from insulin-dependent diabetes mellitus. In case of diabetes mellitus type 2 in patients with DE there was noted a more reliable decrease of short-term and long-term memory indices noticed, as compared with healthy people and patients with diabetes mellitus type 1. The detected changes were progressing with the stage of encephalopathy.

Кількість хворих на ЦД у світі перевищує 100 млн. осіб. В Україні число зареєстрованих пацієнтів з цією хворобою вже пододало мільйонну позначку [7]. Центральна діабетична нейропатія, на відміну від периферичної, залишається найменш вивченою і розробленою частиною нейродіабетології, що нерідко залишається поза межами існуючих клінічних класифікацій діабетичних нейропатій [6]. Діабетична енцефалопатія (ДЕ) є одним із найбільш частих та небезпечних хронічних ускладнень ЦД, що позначається на якості життя пацієнтів, призводить до ранньої інвалідизації, створює підґрунтя для розвитку психічних розладів тощо [5]. Загальновідомо, що порушення когнітивної сфери є найбільш раннім, чітким та обов'язковим критерієм енцефалопатій [9]. Водночас, незважаючи на відмінності в патогенезі виникнення ДЕ у хворих на ЦД типу 1 (переважання метаболічних порушень) та типу 2 (домінування судинного компонента) [8], не встановлено чіткої залежності особливостей когнітивних функцій від типу ЦД, не розроблені

клінічні критерії стадій розвитку ДЕ з урахуванням ступеня когнітивного дефіциту.

Мета роботи – вивчення особливостей когнітивних функцій у хворих на діабетичну енцефалопатію залежно від стадії та типу основного захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 127 осіб (91 хворий на діабетичну енцефалопатію, що перебував на лікуванні в стаціонарному відділенні Чернівецького обласного клінічного ендокринологічного диспансеру, неврологічному відділенні Чернівецької обласної психіатричної лікарні, відділенні хірургії судин Чернівецької обласної клінічної лікарні, та 25 практично здорових осіб, що склали контрольну групу).

Діабетичну енцефалопатію було встановлено у 40 хворих на ЦД типу 1 та у 51 пацієнта з ЦД типу 2. Серед хворих на ЦД типу 1 у 16 було діагностовано ДЕ I стадії, 16 – II, 8 – III). Пацієнти з ЦД типу 2 були представлені 21 хворим з I стадією захворювання, 20- з II, 10 – з III.

Діагноз ДЕ встановлювався на підставі скарг, анамнестичних даних, об'єктивного ендокринологічного, неврологічного та психічного статусу, даних доплерографії магістральних артерій голови, комп'ютерної рентгенівської та магнітно-резонансної томографії, загальноприйнятих лабораторних методик.

З метою встановлення особливостей когнітивних розладів обстежених був проведений нейропсихологічний аналіз синдрому когнітивних розладів при ДЕ. Для виявлення порушення уваги та пам'яті використовували патопсихологічні методики оцінки уваги за таблицею Шульте в модифікації Ф.Д. Горбова та "Запам'ятовування 10 слів" (за Ф.Є. Рибаківим) [1].

Отримані результати оброблені за допомогою статистичної програми Biostat із використанням t-критерію Стьюдента та U-критерію Уїлкоксона – Манна – Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Більшість хворих на ДЕ скаржилися на головні болі, шум у голові, підвищену втомлюваність, слабкість, порушення сну. Особливо обстежених турбувало порушення пам'яті, що призводило до суттєвих утруднень у повсякденному житті.

Когнітивний дефіцит був встановлений у хворих вже із I стадією енцефалопатії (табл. 1).

На першому етапі дослідження уваги за таблицею Шульте в модифікації Горбова (відшукування чорних чисел у прямому порядку) швидкість сенсомоторних реакцій була вірогідно нижчою, ніж у контролі як за ДЕ типу 1, так й типу 2. Водночас вірогідних змін між показниками хворих обох груп не відмічалось. На другому етапі дослідження (відшукування червоних чисел у зворотному порядку) відмічалися аналогічні тенденції. Водночас при проведенні третього етапу дослідження (почергове відшукування чорних та червоних чисел) окрім того, що хворі обох груп витрачали вірогідно більше (майже у 1,5 раза) часу на завдання порівняно із здоровими особами, швидкість сенсомоторних реакцій за ДЕ при ЦД типу 2 була вірогідно нижчою ($p < 0,05$) порівняно із хворими на ЦД типу 1, що свідчить на більшу виснажливність пацієнтів, які страждають на інсуліннезалежний цукровий діабет.

При дослідженні пам'яті за методикою Рибаківим вже перша спроба відтворити 10 слів виявила суттєві мнестичні порушення у хворих на ДЕ порівняно зі здоровими. Слід зауважити, що пацієнти, які страждають на ДЕ, на цьому етапі змогли назвати в середньому близько 4 слів.

Таблиця 1

Показники когнітивних функцій у хворих на ДЕ I-ї стадії

Етап	Контрольна група (n=25)	ЦД типу 1 (n=16)	Р щодо контролю / T_U / z / p	ЦД типу 2 (n=21)	Р щодо контролю / T_U / z / p	Р між дослідними групами / T_U / z / p
Швидкість сенсомоторних реакцій (сек)						
1-й етап	41,4±0,70	59,6±1,78	$p < 0,001$	61,9±1,78	$p < 0,001$	$p > 0,05$
2-й етап	47,1±1,22	67,9±1,26	$p < 0,001$	69,3±1,51	$p < 0,001$	$p > 0,05$
3-й етап	119,7±3,32	172,1±3,10	$p < 0,001$	184,3±4,55	$p < 0,001$	$p < 0,05$
Показники пам'яті (кількість слів)						
1-ша спроба	7,1	4,4	$T=153,0$ $z=4,951$ $p < 0,001$	3,8	$T=214,0$ $z=5,688$ $p < 0,001$	$T=346,0$ $z=1,649$ $p > 0,05$
2-га спроба	7,9	4,8	$T=149,0$ $z=5,366$ $p < 0,001$	4,2	$T=210,0$ $z=5,771$ $p < 0,001$	$T=359,0$ $z=2,116$ $p < 0,05$
3-тя спроба	9,2	6,7	$T=149,0$ $z=5,089$ $p < 0,001$	5,9	$T=213,0$ $z=5,716$ $p < 0,001$	$T=360,5$ $z=2,123$ $p < 0,05$
4-та спроба	10,0	7,1	$T=136,5$ $z=5,936$ $p < 0,001$	6,3	$T=210,0$ $z=6,198$ $p < 0,001$	$T=374,5$ $z=2,595$ $p > 0,01$
5-та спроба	10,0	7,8	$T=136,0$ $z=6,050$ $p < 0,001$	6,6	$T=210,0$ $z=6,274$ $p < 0,001$	$T=369,0$ $z=2,423$ $p < 0,05$
Через годину	9,0	6,3	$T=139,5$ $z=5,333$ $p < 0,001$	5,9	$T=213,5$ $z=5,701$ $p < 0,001$	$T=347,0$ $z=1,686$ $p > 0,05$

Примітки: n – кількість хворих у підгрупі; p – вірогідність змін між групами спостереження; T_U / z / p – вірогідність за критерієм U – Уїлкоксона – Манна – Уїтні)

Кількість відтворених слів як за ЦД типу 1, так і типу 2, була вірогідно нижчою порівняно зі здоровими особами на всіх етапах дослідження. Водночас у хворих на ДЕ, що розвинулася на фоні ЦД типу 2, ці порушення були більш суттєвими, ніж за ЦД типу 1, з вірогідними відмінностями показників при проведенні 2-ї, 3-ї та 5-ї спроб виконання завдання. Якщо через го-

дину представники контрольної групи могли назвати в середньому 9 слів, хворі на ЦД типу 1 та типу 2 – 6,3 та 5,8 відповідно. Все це свідчить про наявність порушень як короткочасної, так й довготривалої пам'яті.

У хворих на ДЕ II стадії (табл. 2) відставання швидкості сенсомоторних реакцій відмічалось у хворих на ЦД обох типів.

Таблиця 2

Показники когнітивних функцій у хворих на ДЕ II-ї стадії

Етап	Контрольна група (n=25)	ЦД типу 1 (n=16)	р щодо контролю /T _U / z / p	ЦД типу 2 (n=20)	р щодо контролю /T _U / z / p	р між дослідними групами /T _U / z / p
Швидкість сенсомоторних реакцій (сек)						
1-й етап	41,4±0,70	75,4±2,08	p<0,001	76,8±1,70	p<0,001	p>0,05
2-й етап	47,1±1,22	79,3±1,97	p<0,001	84,3±2,18	p<0,001	p<0,05
3-й етап	119,7±3,32	234,3±3,24	p<0,001	240,2±6,48	p<0,001	p<0,05
Показники пам'яті (кількість слів)						
1-ша спроба	7,1	4,3	T=145,0 z=5,169 p<0,001	3,5	T=212,0 z=5,744 p<0,001	T=375,5 z=2,661 p<0,01
2-га спроба	7,9	5,3	T=139,0 z=5,335 p<0,001	3,9	T=210,0 z=5,771 p<0,001	T=419,0 z=4,051 p>0,001
3-тя спроба	9,2	6,1	T=136,0 z=5,428 p<0,001	5,2	T=210,0 z=5,796 p<0,001	T=385,5 z=2,992 p<0,05
4-та спроба	10,0	6,6	T=136,0 z=5,970 p<0,001	5,9	T=210,0 z=6,185 p<0,001	T=438,5 z=4,621 p>0,001
5-та спроба	10,0	7,4	T=136,0 z=6,066 p<0,001	6,2	T=210,0 z=6,276 p<0,001	T=349,0 z=1,803 p>0,05
Через годину	9,0	4,8	T=136,0 z=5,433 p<0,001	3,6	T=210,0 z=5,788 p<0,001	T=410,0 z=3,776 p<0,001

Примітки: n – кількість хворих у підгрупі; p – вірогідність змін між групами спостереження; T_U / z / p – вірогідність за критерієм U – Уїлкоксона – Манна - Уїтні)

Слід відмітити, що різниця показників порівняно з контролем зростала від етапу до етапу дослідження. Так, на третьому етапі хворі витрачали на пошук чисел майже вдвічі більше часу порівняно зі здоровими особами, значно знижувалася продуктивність процесів уваги, пацієнти виглядали виснаженими, скаржилися на сильну втому. Якщо на першому етапі дослідження час, витрачений на відшукування чисел хворими на ЦД типу 2, вірогідно не відрізнявся від відповідного показника пацієнтів з ЦД типу 1, то на 2-му та 3-му етапах він був вірогідно (p<0,05) нижчим, що свідчить про більшу виснажливість пацієнтів. Мнестичні функції на цій стадії захворювання були порушені у

всіх пацієнтів. Кількість слів, відтворених хворими на ЦД, була майже вдвічі нижчою за показники здорових на всіх етапах дослідження. Крива запам'ятовування відрізнялася положистістю у хворих обох дослідних груп через зниження амплітуди коливання показників. Продуктивність мнестичних процесів значно знизилася. Слід відмітити, що короткочасна та довготривала пам'ять більше страждала за ДЕ при інсулінонезалежному цукровому діабеті, оскільки як на початку обстеження (1-ша спроба), так й наприкінці (через годину) результати були вірогідно (p<0,05) нижчими за показники хворих на інсулінозалежний цукровий діабет.

Найбільш суттєві прояви когнітивної не-

достатності встановлено у пацієнтів з ДЕ III стадії (табл. 3).

Хворі на ДЕ виявили відставання швидкості сенсомоторних реакцій порівняно з контролем із високим ступенем вірогідності. На першому та другому етапах вони витрачали майже вдвічі більше часу порівняно із контролем, із збільшенням цієї різниці на третьому етапі. Під час проведення тесту пацієнти швидко стомлювалися, у них значно сповільнювався темп діяльності, зменшувалася здатність до концентрації уваги, зростали паузи та з'являлася значна кількість помилок. Слід відмітити, що хворі на ЦД типу 2 порівняно із пацієнтами з ЦД типу 1 витрачали на пошук чисел вірогідно більше часу на всіх етапах дослідження ($p < 0,05$), частіше помилялися.

Продуктивність запам'ятовування на цій стадії захворювання була знижена у всіх пацієнтів. Так, 1-ша спроба дала змогу хворим на ЦД типу 1 відтворити в середньому 3-4 слова, хворим на ЦД типу 2 – ще менше. В обох групах показник досяг максимуму при 5-тій спробі та водночас практично повернувся до вихідних позицій через годину. Слід зауважити, що крива запам'ятовування за ЦД типу 2 була більш пологою (практично не мала піків) порівняно з такою у пацієнтів з ЦД типу 1. Внаслідок цього при проведенні 4-тої та 5-тої спробі показники обох груп вірогідно відрізнялися. Характер кривих вказує на глибоке ураження ЦНС органічного характеру.

Таблиця 3

Показники когнітивних функцій у хворих на ДЕ III стадії

Етап	Контрольна група (n=25)	ЦД типу1 (n=8)	Р щодо контролю /TU / z / p	ЦД типу2 (n=10)	Р щодо контролю /TU / z / p	Р між дослідними групами /TU / z / p
Швидкість сенсомоторних реакцій (сек)						
1-й етап	41,4±0,70	76,4±3,85	p<0,001	82,8±2,44	p<0,001	p<0,05
2-й етап	47,1±1,22	84,9±1,89	p<0,001	90,7±1,88	p<0,001	p<0,05
3-й етап	119,7±3,32	268,8±2,74	p<0,001	271,7±3,79	p<0,001	p<0,05
Показники пам'яті (кількість слів)						
1-ша спроба	7,1	3,6	T=38,0 z=4,183 p<0,001	3,3	T=55,0 z=4,630 p<0,001	T=96,0 z=1,920 p>0,05
2-га спроба	7,9	4,1	T=36,0 z=4,266 p<0,001	3,5	T=55,0 z=4,622 p<0,001	T=96,5 z=1,874 p>0,05
3-тя спроба	9,2	4,63	T=36,5 z=4,242 p<0,001	3,8	T=55,0 z=4,630 p<0,001	T=98,5 z=1,907 p>0,05
4-та спроба	10,0	5,3	T=36,0 z=5,241 p<0,001	4,6	T=55,0 z=5,474 p<0,001	T=96,0 z=2,249 p<0,05
5-та спроба	10,0	6,0	T=36,0 z=5,462 p<0,001	5,3	T=55,0 z=5,636 p<0,001	T=97,5 z=2,066 p<0,05
Через годину	9,0	4,0	T=36,0 z=4,156 p<0,001	3,5	T=55,0 z=4,478 p<0,001	T=93,5 z=1,651 p>0,05

Примітки: n – кількість хворих у підгрупі; p – вірогідність змін між групами спостереження; Tu / z / p – вірогідність за критерієм U – Уїлкоксона – Манна - Уїтні)

Проведене дослідження показало, що у хворих на ДЕ з ЦД типу 2 когнітивний дефіцит є більш суттєвим порівняно з пацієнтами з ЦД типу 1 та прогресує із стадійністю процесу.

На нашу думку, такі результати є проявом відмінностей характеру ураження ЦНС при різних типах ЦД. Так, у генезі розвитку ДЕ за ЦД

типу 1 домінують метаболічні порушення, зумовлені феноменом глюкозотоксичності, серед механізмів якої виділяють активацію поліолового шляху обміну глюкози, процесів глікозилювання, зростання активності гексозамінового шляху, підвищення активності протеїнкінази С та пов'язаний з ними оксидантний стрес тощо.

Сюди також слід віднести часті і глибокі гіпоглікемічні епізоди, кетоацидотичні стани у цієї категорії хворих [4]. При ЦД типу 2 до метаболічних уражень частіше приєднуються макросудинні, які перебігають за типом атеросклерозу церебральних судин. Крім того, наявність мікроангіопатій у пацієнтів із ЦД обох типів обмежує можливості ауторегуляції мозкового кровотоку [8].

ВИСНОВКИ

1. У хворих на діабетичну енцефалопатію, що виникла на фоні цукрового діабету типу 2, відбуваються більш суттєві порушення когнітивних функцій порівняно із пацієнтами з енцефалопатією при цукровому діабеті типу 1.

2. Діабетична енцефалопатія за цукрового діабету типу 2 порівняно з відповідними пацієнтами з цукровим діабетом типу 1 супроводжується вірогідно більш помітним зниженням

швидкості сенсомоторних реакцій, недостатньою концентрацією уваги, її нестійкістю, схильністю до виснаження. Виявлені зміни прогресують із стадією енцефалопатії.

3. У хворих на діабетичну енцефалопатію, що страждають на інсулінонезалежний цукровий діабет, відмічається зниження показників короткочасної та довготривалої пам'яті відносно як здорових осіб, так і хворих на інсулінозалежний цукровий діабет, причому ці відмінності зростають пропорційно стадії енцефалопатії.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати вказують на необхідність створення комплексного диференційованого підходу до діагностики, лікування та профілактики когнітивних порушень у хворих на діабетичну енцефалопатію залежно від стадії та типу основного захворювання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гамезо М.В., Домашенко И.А. Атлас по психологии. – М.: Пед. общество России, 1999. – 276 с.
2. Маньковский Б.Н. Поражение нервной системы при сахарном диабете – клинические проявления и лечение // Журн.практ. врача. – 2003. - №1. – С.27-32.
3. Мищенко Т.С., Перцева Т.Г., Мищенко В.Н. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания // Міжнар. неврол.журн. – 2005. - №4. – С.29-34.
4. Науменко В.Г. Патогенетична терапія ускладнень цукрового діабету // Міжнар. ендокринолог. журн. – 2006. - №1. – С.55-60.
5. Паньків В.І. Ефективність тіоцетаму в лікуванні хворих на цукровий діабет з діабетичною енцефалопатією // Міжнар. ендокринолог.журн. – 2006. - №4. – С. 55 - 58.
6. Рудакова И. Диабетическая энцефалопатия // Врач. – 2002. - №9. – С.24-26.
7. Стан ендокринологічної служби України та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / Гайдаєв Ю.О., Моїсєєнко Р.О., Жданова М.П. та ін. // Міжнар. ендокринолог. журн. – 2006. - №2 (4). – С.9-14.
8. Функціональний стан центральної нервової системи та нирок при ендокринопатіях / В.П.Пішак, Н.В.Пашковська, О.А.Оленович та ін.; За ред. В.П.Пішака. – Чернівці: Медуніверситет, 2007. – 220с.
9. Psychoneuroendocrinology: The Scientific Basis of Clinical Practice / M.Owen, M.D.Wolkowitz, J.Anthony et al. – Arlington: American Psychiatric Publishing, 2003. - 606p.



УДК: 616.12-008.331.1:616.891.2-008:616.895.4

*І.В. Дроздова**,
*О.М. Мацуга***

МЕЖІ «НОРМА-ПАТОЛОГІЯ» ПОКАЗНИКІВ ШОХОНДРІЙ, ДЕПРЕСІЇ ТА ІСТЕРІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

*Кримський республіканський науково-дослідний інститут фізичних методів лікування та медичної кліматології ім. І.М. Сеченова**
м. Ялта
*Дніпропетровський національний університет***
м. Дніпропетровськ

Ключові слова: межа норми, психологічні показники, артеріальна гіпертензія
Key words: norm border, psychological volumes, arterial hypertension

Резюме. Установленные нормы ипохондрии (Hs), депрессии (D) и истерии (Hy) у больных артериальной гипертензией (АГ), с использованием процедуры определения границ «норма-патология» психологических показателей, значительно от норм здоровых лиц и составляют для Hs – 43-88, для D – 38-77, для Hy – 40-78 баллов. Наличие / отсутствие психических и поведенческих расстройств в значительной степени

ни приводит к изменению норм этих показателей и составляет для больных АГ без психических и поведенческих расстройств Hs – 38-65, D – 38-62, Hy – 38-61; для лиц с аффективными и тревожно-фобическими расстройствами Hs – 41-74, D – 41-79, Hy – 39-75; для лиц с соматоформными расстройствами Hs – 50-87, D – 39-78, Hy – 50-80. Оценку психологического статуса каждого конкретного больного нужно производить с учетом установленных границ «норма-патология» для данного заболевания, а не норм здоровых лиц.

Summary. Established norms of hypochondria (Hs), depression (D) and hysteria (Hy) in patients with arterial hypertension (AH), with the use of “norm-pathology” borders of psychological findings, considerably differ from the norms of the healthy persons and compose 43-88 for Hs, 38-77 for D, 40-78 for Hy. Presence / absence of psychical and behavioural disorders largely lead to the change of these volumes norms, and for AH patients without psychic and behaviour disorders compose 38-65 for Hs, 38-62 for D, 38-61 for Hy; for the persons with affective and anxiety-phobic disorders – 41-74 (Hs), 41-79 (D), 39-75 (Hy); for persons with somatoform disorders – 50-87 (Hs), 39-78 (D), 50-80 (Hy). Psychological status estimation of each patient with AH should be done with regard to established borders for a definite disease of “norm-pathology” instead of healthy persons norms.

Провідною методикою при дослідженні психологічних особливостей є методика Міннесотського багатофакторного особистісного тесту (Minnesota Multiphasic Personality Inventory, MMPI), що отримала значне розповсюдження у науково-дослідницькій роботі клінічних психологів, психіатрів, лікарів загальної медичної мережі. Її перевагою є здатність викривати структуру синдрому, структуру особистісних особливостей та тип реакції на стрес при значній об'єктивності дослідження [1, 2, 8, 10].

Профіль MMPI – це графічне відображення клінічних показників, які характеризують ступінь виразності у даного хворого певних тенденцій, вимальовують структуру його особистісних та психопатологічних особливостей [1, 2, 6, 7, 8, 10]. У нормі показники за всіма шкалами мають бути близькі до 50. Будь-яке відхилення від середини реєструє ступінь виразності тих чи інших характерологічних особливостей [1, 2, 8, 10]. Високими оцінками за всіма шкалами, після побудови особистісного профілю, є оцінки, вищі за 70, низькими оцінками вважаються оцінки, нижчі 30-40 [1, 2, 8, 10]. «Лінійним» називають профіль, усі показники якого знаходяться в межах від 40 до 60, він найбільш притаманний здоровим особам; «утоплений профіль» характеризується тим, що більшість шкал знаходиться на рівні 30-40, що найчастіше є результатом ситуаційних реакцій; «межові» профілі своїми найбільш високими точками піднімаються до 70-73, а інші шкали у більшості своїй не нижчі за 54. Існують характеристики стосовно форми профілю: «широко розкиданий», «пікоподібний», «високо розташований», «плаваючий» та інші [1, 2, 8, 10].

У цілому для усіх показників за тестом MMPI нормою вважається діапазон 30÷70 [1, 2, 8, 10], межі якого надалі будемо називати межами «норми-патології». Дані межі визначені для практично здорових осіб, тоді як наявність патології та внутрішньонозологічної патології потребує уточнення цих норм. У хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) діагностуються стадії захворювання (АГ 1, 2 та 3 ступеня) та психопатологічно завершені психогенні розлади, які маніфестуються у зв'язку із АГ (нозогенії) [6, 7]. У 71,3% хворих на АГ 1 ступеня і у 83,5% хворих на АГ 2 ступеня виявлені афективні розлади настрою: легкий депресивний епізод (F 32), дистимія (F 34.1); тривожно-фобічні розлади: змішаний тривожний депресивний розлад (F 41.2); соматоформні розлади: іпохондричний розлад (F 45.2), неврастенія (F 48.0); розлад зрілої особистості та поведінки у дорослих: тривожний розлад [уникнення] особистості (F 60.6) [4]. І лише у 28,7% хворих на АГ 1 ступеня і у 16,8% хворих на АГ 2 ступеня відсутні психічні та поведінкові розлади.

Крім того, у хворих на АГ за тестом MMPI виявлено найбільш виразне підвищення за шкалами невротичної тріади – іпохондрії, депресії, істерії [6, 7]. У зв'язку з необхідністю встановлення ступеня тяжкості психічних і поведінкових розладів та оцінки рівнів іпохондрії, депресії та істерії у хворих на АГ виникає потреба в уточненні меж «норми-патології» цих показників.

Мета роботи – уточнення меж «норма-патології» показників іпохондрії, депресії та істерії у хворих на АГ.

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 1-2 ступеня. Серед них 134 хворих на АГ 1 ступеня (50 чоловіків, 84 жінки) у віці $46,7 \pm 0,63$ року та 150 хворих на АГ 2 ступеня (51 чоловік, 99 жінок) у віці $52,6 \pm 0,48$ року. Дизайн дослідження: критерії включення – наявність стабільної АГ 1 та 2 ступеня, вік 30-60 років; критерії виключення – клінічно вагома супутня патологія чи асоційовані стани. Хворі на АГ були поділені на 3 групи: без психічних та поведінкових розладів (ПіПР), із афективними та тривожно-фобічними розладами (АіТФР), із соматоформними розладами (СР).

Дослідження психологічних особливостей хворих на АГ проводилось за допомогою тесту ММРІ, валідність (змістовну, критеріальну та конструктивну) та надійність (тест-ретестовий тип та коефіцієнт внутрішньої усталеності) якого доведено й перевірено [1, 2, 8, 10]. Тест ММРІ складається із 3 оцінювальних та 10 клінічних шкал: 1 – іпохондрії (Hs); 2 – депресії (D); 3 – істерії (Hu); 4 – психопатії; 5 – чоловічості-жіночості; 6 – параної; 7 – психастенії; 8 – шизофренії; 9 – гіпоманії; 0 – інтроверсії. Для аналізу обрано шкали Hs, D, Hu, що обгрунтовано значним підвищенням профілю хворих на АГ саме за цими шкалами [6, 7]. Тим самим сформовано масиви значень показників $\Omega_1^q = \{x_{q,i}, i = \overline{1, N}\}$, $q = 1, 2, 3$, де $x_{1,i}, x_{2,i}, x_{3,i}$ – для i -го хворого значення показників Hs, D, Hu відповідно, $N = 284$ – кількість хворих, q – номер шкали.

Позначимо x_q^h та x_q^e нижню та верхню межі «норми-патології» показників, заданих шкалою q . Через \hat{x}_q^i та \hat{x}_q^a позначимо їх оцінки, визначені за масивом Ω_1^q .

$$\hat{x}_q^i = \hat{m}_1^{\tilde{n}i1} - t_{\alpha/2, \nu} \hat{\sigma}_1^{\tilde{n}i1}, \quad \hat{x}_q^a = \hat{m}_1^{\tilde{n}i1} + \frac{\hat{\sigma}_{a1}^{\tilde{n}i1} - \hat{m}_1^{\tilde{n}i1}}{\hat{\sigma}_1^{\tilde{n}i1}} \left(\hat{\sigma}_1^{\tilde{n}i1} - \hat{\sigma}_2^{\tilde{n}i1} \right) + t_{\alpha/2, \nu} \hat{\sigma}_2^{\tilde{n}i1}.$$

Для сплайн-нормального розподілу з двома вузлами з параметрами

Традиційно у медичній практиці їх визначення проводиться у припущенні, що результати замірів показника є нормально розподіленими [3, 9]: $\hat{x}_q^{i, \hat{a}} = \bar{x}_q \pm t_{\alpha/2, \nu} S_q$, де \bar{x}_q та S_q – оцінки середнього та середньоквадратичного значень показника, $t_{\alpha/2, \nu}$ – квантиль розподілу Стюдента з числом ступенів вільності $\nu = N - 1$, α – похибка. Насправді наявність патології та внутрішньонозологічної патології у хворих, які підлягають обстеженню, свідчить про неоднорідність результатів замірів показників та неадекватність таких меж. Пропонується межі «норми-патології» психологічних показників визначати як вірогідні межі їх реалізації з похибкою α на основі сумішей нормальних та сплайн-нормальних розподілів [5, 9].

Запропонована процедура визначення меж «норми-патології» психологічних показників передбачає:

- оцінювання функції розподілу $F(x_q; \vec{\Theta})$ (або, що тотожно, функції щільності розподілу $f(x_q; \vec{\Theta})$) імовірностей реалізації показника, заданого шкалою q , шляхом відтворення наступних законів розподілів [5, 9]: нормального, сплайн-нормального з одним вузлом, з двома вузлами та суміші двох нормальних (тут $\vec{\Theta}$ – вектор параметрів розподілу);
- вибір найбільш вірогідного розподілу за критеріями згоди Мізеса, уточненим критерієм Колмогорова або Пірсона [9];
- визначення меж «норми-патології» за найбільш вірогідним типом розподілу: $\hat{x}_q^i = F^{-1}(\alpha/2; \hat{\vec{\Theta}})$, $\hat{x}_q^a = F^{-1}(1 - \alpha/2; \hat{\vec{\Theta}})$, де $\hat{\vec{\Theta}}$ – оцінка вектора параметрів.

Для сплайн-нормального розподілу з одним вузлом із параметрами $\vec{\Theta}^{cn1} = \{m_1^{cn1}, \sigma_1^{cn1}, \sigma_2^{cn1}, x_{e1}^{cn1}\}$ $\vec{\Theta}_q^{j, \hat{a}}$ обчислюються:

$\vec{\Theta}^{cn2} = \{m_1^{cn2}, \sigma_1^{cn2}, \sigma_2^{cn2}, \sigma_3^{cn2}, x_{e1}^{cn2}, x_{e2}^{cn2}\}$ $\vec{\Theta}_q^{j, \hat{a}}$ обчислюються:

$$\hat{x}_q^i = \hat{m}_1^{\hat{n}r2} - t_{\alpha/2, \nu} \hat{\sigma}_1^{\hat{n}r2}, \hat{x}_q^{\hat{a}} = \hat{m}_2^{\hat{n}r2} + \frac{\hat{\sigma}_{\hat{a}2}^{\hat{n}r2} - \hat{m}_2^{\hat{n}r2}}{\hat{\sigma}_2^{\hat{n}r2}} (\hat{\sigma}_2^{\hat{n}r2} - \hat{\sigma}_3^{\hat{n}r2}) + t_{\alpha/2, \nu} \hat{\sigma}_3^{\hat{n}r1}, \text{ де}$$

$$\hat{m}_2^{\hat{n}r2} = \hat{m}_1^{\hat{n}r2} + \frac{\hat{\sigma}_{\hat{a}1}^{\hat{n}r2} - \hat{m}_1^{\hat{n}r2}}{\hat{\sigma}_1^{\hat{n}r2}} (\hat{\sigma}_1^{\hat{n}r2} - \hat{\sigma}_2^{\hat{n}r2}).$$

Для суміші двох нормальних розподілів $\hat{\sigma}_q^{i, \hat{a}}$ можуть бути визначені за допомогою методу ділення відрізка навпіл (або іншим чисельним методом).

Подальший аналіз пов'язаний із перевіркою гіпотези $H_0: \chi_q^{n, \hat{a}} = \chi^m$ про рівність визначених меж та медичних норм, для чого реалізується t -тест:

$$t = \frac{x^i - \hat{x}_q^{i, \hat{a}}}{\sigma(\hat{x}_q^{i, \hat{a}})}, \text{ де}$$

$$\sigma(\hat{x}_q^{i, \hat{a}}) = \frac{\alpha(1-\alpha)}{N \left(f \left(\hat{x}_q^{i, \hat{a}}; \hat{\Theta} \right) \right)^2}.$$

При заданому рівні значущості α і кількості ступенів вільності $\nu = N - 1$, якщо $|t| \leq t_{\alpha/2, \nu}$, головна гіпотеза H_0 приймається і робиться висновок про статистичну рівність визначених меж із медичними нормами.

Дана процедура реалізована у розробленій автоматизованій системі «VerMed», призначеній для опрацювання неоднорідних медичних даних.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Шкала іпохондрії (Hs) вимірює ступінь захоплення емоційної сфери хворого соматичними проблемами [1, 2, 8, 10]. Високий рівень Hs передбачає частоту та невизначеність скарг, бажання знайти співчуття у оточуючих, турботу про здоров'я, що є домінуючою у житті, зниження рівня активності та зменшення міжособистісних контактів. У хворих на АГ шкала Hs є високою у тому випадку, коли існує іпохондрична фіксація на хворобливих відчуттях та на самому факті наявності захворювання [6, 7].

Шкала депресії (D) визначає ступінь суб'єктивної депресії, моральний дискомфорт, тенденцію до хвилювання, депресивну реакцію на стрес [1, 2, 8, 10]. Ступінь депресії може коливатись від зниженого настрою у «майже здорової людини» до тяжкої депресії із психомоторною загальмованістю. За її допомогою діагно-

стуються латентна депресія та масковані суїцидальні тенденції, які не можна визначити клінічно [6, 7].

Шкала істерії (Hu) свідчить про «поринання у хворобу» від вирішення життєвих проблем, емоційну незрілість при вирішенні життєвих задач, екстравертованість, можливість виникнення в умовах стресу різноманітних форм істерії [6, 7].

На основі відтворення функції розподілу показника Hs за масивом Ω_1^1 визначено вірогідні межі реалізації показника Hs при різних значеннях похибки α (табл. 1).

Таблиця 1

Вірогідні межі реалізації показника Hs

Група хворих	$\alpha = 0.05$	$\alpha = 0.1$
Усі	[40; 88]	[43; 83]
Без ПіПР	[37; 68]	[38; 65]
Із АіТФР	[38; 72]	[41; 70]
Із СР	[47; 90]	[49; 87]

Перевірено гіпотези про рівність нижніх вірогідних меж 30 і рівність верхніх границь 70. Значення статистики, на основі якої здійснювалась перевірка відповідних гіпотез, наведено у табл. 2.

Аналіз отриманих результатів (табл. 1-2) проведено для $\alpha = 0,1$, що зумовлено обсягом даних (менше 100).

Умовно за норму для показника Hs при АГ прийняті вірогідні межі, визначені для хворих на АГ без психічних та поведінкових розладів.

Встановлено, що для хворих на АГ без психічних та поведінкових розладів вірогідні межі реалізації показника Hs із похибкою 0,1 дорівнюють 38÷65 (рис. 1). При цьому нижня межа на рівні значущості 0,05 статистично не дорівнює 30, більш того, є вищою за неї. Верхня статистично дорівнює 70.

Статистика t при порівнянні нижньої вірогідної межі реалізації показника H_s із медичними нормами

Група хворих	$\alpha = 0,05$		$\alpha = 0,1$	
	$H_0: \hat{X}_1^i = 30$	$H_0: \hat{X}_1^a = 70$	$H_0: \hat{X}_1^i = 30$	$H_0: \hat{X}_1^a = 70$
Усі	-3.39	-3.85	-7.28	-4.68
Без ПіПР	-1.79	0.16	-3.55	0.67
Із АіТФР	-0.63	-0.91	-1.48	-0.32
Із СР	-8.82	-3.40	-15.73	-4.49

Для всіх хворих на АГ 1-2 ступеня з похибкою 0,1 вірогідні межі реалізації H_s становлять 43÷83 (рис. 2). На рівні значущості 0,05 нижня межа статистично не дорівнює 30, а є більшою за неї. Так само верхня межа перевищує 70. Тобто, для усіх хворих на АГ як нижня, так і верхня межі реалізації показника H_s перевищують норму, що свідчить про наявність потреби у внутрішньонозологічній діагностиці серед хворих на АГ. Щоб встановити, при яких психічних та поведінкових розладах зустрічаються підвищення показника H_s , визначено вірогідні межі його реалізації для хворих на АГ із афективними, тривожно-фобічними та соматоформними розладами.

що на рівні значущості 0,05 нижня межа статистично дорівнює 30, а верхня – 70. При наявності афективних та тривожно-фобічних розладів межі «норми-патології» показника H_s є такими, як у нормі. Домінуюча роль шкали H_s у профілі, яка знаходиться у межах норми, найчастіше притаманна хворим на АГ, що свідчить про наявність іпохондричної фіксації хворобливих почуттів та підвищену увагу до самого факту захворювання, підвищується із віком у осіб з такими рисами характеру, як впертість, уповільненість у манерах, ригідність [1, 2].

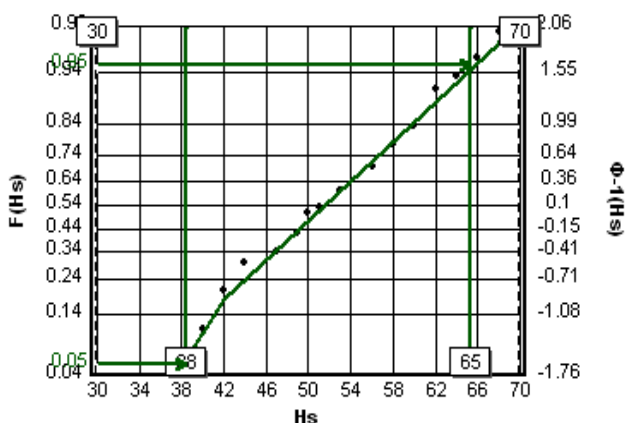


Рис. 1. Емпірична та теоретична функції розподілу імовірностей реалізації показника H_s хворих на АГ без ПіПР на імовірнісному папері нормального розподілу з вірогідними межами реалізації показника H_s

Для хворих на АГ із афективними та тривожно-фобічними розладами з похибкою 0,1 вірогідні межі реалізації показника H_s дорівнюють 41÷70 (рис. 3). При порівнянні з існуючими у медичній практиці нормами встановлено,

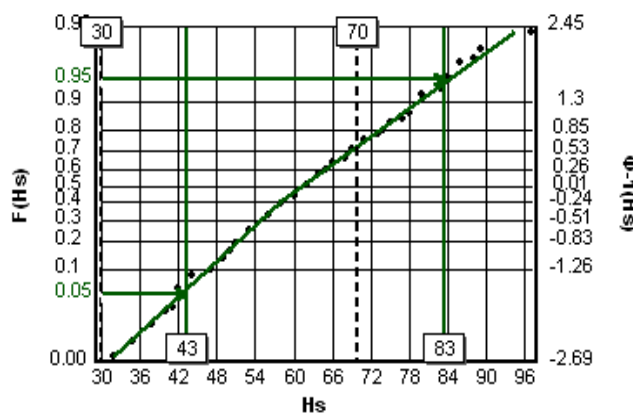


Рис. 2. Емпірична та теоретична функції розподілу імовірностей реалізації показника H_s на імовірнісному папері нормального розподілу з вірогідними межами реалізації показника H_s

Для хворих на АГ із соматоформними розладами вірогідні межі реалізації H_s із похибкою 0,1 становлять 49÷87 (рис. 4). На рівні значущості 0,05 нижня межа є вищою за 30, а верхня значно перевищує 70.

Високі показники H_s у хворих на АГ із соматоформними розладами свідчать про виразність роздратованості, песимістичне ставлення до своїх проблем, вимогливість, невдоволеність лікуванням, пасивне відношення до кон-

фліктів, «відхід» від вирішення проблем, тенденцію до «втечі» у хворобу, агресивність, резистентність до корекції, «рентне» ставлення до свого захворювання [1, 2].

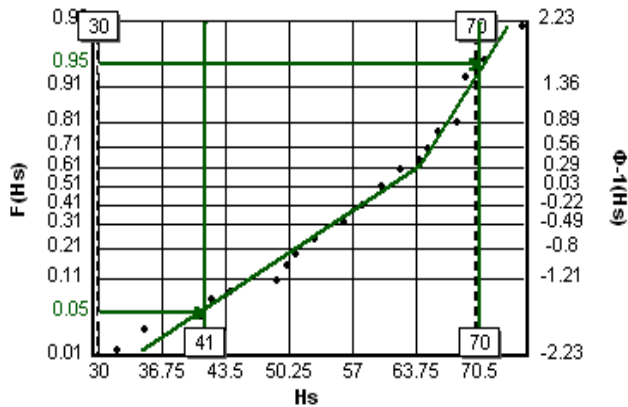


Рис. 3. Емпірична та теоретична функції розподілу імовірностей реалізації показника Hs хворих на АГ із АіТФР на імовірнісному папері нормального розподілу з вірогідними межами реалізації показника Hs

Реалізація сумішей та сплайн-розподілів дозволила встановити більш адекватні межі «норми-патології» показника Hs, що різняться з прийнятими у медичній практиці нормами здорових осіб. Виявлено, що для контрольної групи хворих на АГ з похибкою 0,1 нормою для показника Hs є діапазон 38÷65, нижня межа якого статистично різниться з існуючою нормою. При наявності у хворих на АГ психічних та поведінкових розладів перевищує існуючу норму і верхня межа. При цьому для хворих на АГ із соматоформними розладами це перевищення є більш суттєвим, свідчить про наявність дезадаптації цих хворих і проявляється у «затисненні», надмірному контролі, підвищеній орієнтації на нормативність як стійкої риси особистості, яка виявляється надмірною увагою до відхилень від нормального функціонування свого організму.

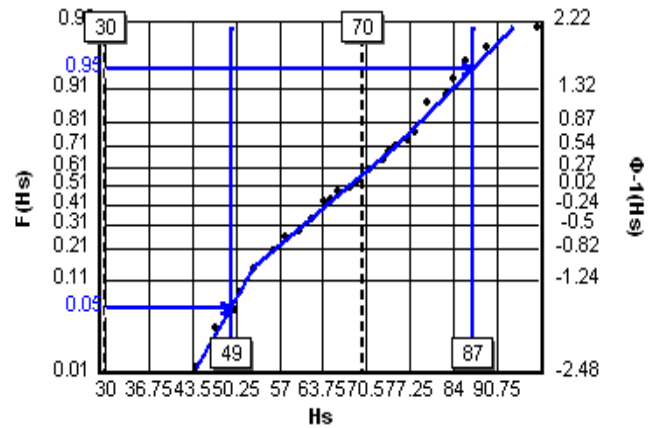


Рис. 4. Емпірична та теоретична функції розподілу імовірностей реалізації показника Hs хворих на АГ із СР на імовірнісному папері нормального розподілу з вірогідними межами реалізації показника Hs

На основі відтворення функції розподілу показника D за масивом Ω_1^2 визначено вірогідні межі його реалізації при різних значеннях похибки α (табл. 3).

Таблиця 3

Вірогідні межі реалізації показника D

Група хворих	$\alpha = 0.05$	$\alpha = 0.1$
Усі	[36; 81]	[38; 77]
Без ПіПР	[36; 64]	[38; 62]
Із АіТФР	[38; 80]	[41; 79]
Із СР	[37; 82]	[39; 78]

Для знайденої нижньої вірогідної межі перевірено гіпотезу стосовно її дорівнювання медичній нормі 30. Для верхньої вірогідної межі здійснено перевірку гіпотези щодо її дорівнювання 70. Значення статистики, на основі якої перевірялись відповідні гіпотези, наведено у табл. 4.

Таблиця 4

Статистика t при порівнянні нижньої вірогідної межі реалізації показника D з медичними нормами

Група хворих	$\alpha = 0.05$		$\alpha = 0.1$	
	$H_0: \hat{\chi}_2^i = 30$	$H_0: \hat{\chi}_2^a = 70$	$H_0: \hat{\chi}_2^i = 30$	$H_0: \hat{\chi}_2^a = 70$
Усі	-4.60	-2.29	-10.20	-2.21
Без ПіПР	-2.56	0.68	-4.95	1.56
Із АіТФР	-0.68	-8.67	-1.59	-12.29
Із СР	-2.91	-2.32	-5.97	-2.35

Аналіз отриманих результатів (табл. 3-4) проведено для $\alpha = 0,1$.

Умовно за норму для показника D при АГ прийняті вірогідні межі, визначені для хворих на АГ без психічних та поведінкових розладів.

У хворих на АГ без психічних та поведінкових розладів вірогідні межі реалізації показника D з похибкою 0,1 дорівнюють $38 \div 62$ (рис.5). На рівні значущості 0,05 нижня межа є більшою за 30, а верхня статистично дорівнює 70.

Незначне підвищення за шкалою D у хворих на АГ без психічних та поведінкових розладів свідчить про невдоволеність собою, схильність до хвилювань, достатній самоконтроль, повільний тип реакції, труднощі при виборі рішення, намагання уникнути конфліктів, песимістичну оцінку своїх професійних можливостей [1, 2]. Підвищення за шкалою D має дуже важливе значення там, де при спостереженні за хворими не виникає підозра стосовно наявності депресій та можливості суїцидів, є ситуаційно зумовлена субдепресія, схильність до туги, хвилювань, сором'язливості, невдоволеності собою. Підвищення в межах норми свідчить про зниження настрою, яке поєднується зі скаргами на втомлюваність [1, 2].

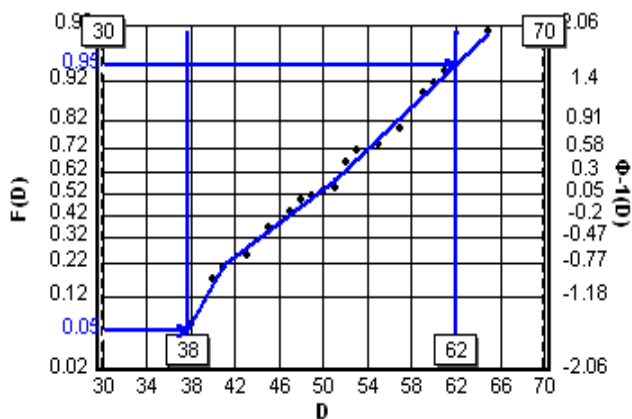


Рис. 5. Емпірична та теоретична функції розподілу імовірностей реалізації показника D хворих на АГ без ПiПР на імовірнісному папері нормального розподілу з вірогідними межами реалізації показника D

Для всіх хворих на АГ з похибкою 0,1 вірогідні межі реалізації показника D становлять $38 \div 77$ (рис. 6). На рівні значущості 0,05 нижня межа статистично перевищує 30, вищою є і верхня вірогідна межа реалізації показника D. Щоб встановити, при яких психічних та поведінкових розладах зустрічаються підвищення показника D,

визначено вірогідні межі реалізації цього показника для хворих на АГ із афективними, тривожно-фобічними та соматоформними розладами.

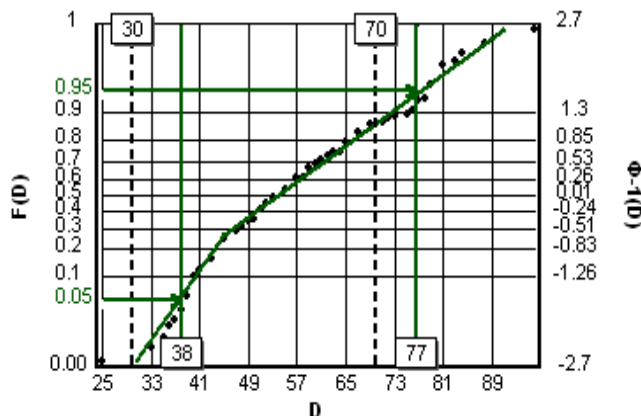


Рис. 6. Емпірична та теоретична функції розподілу імовірностей реалізації показника D на імовірнісному папері нормального розподілу з вірогідними межами реалізації показника D

Для хворих на АГ із афективними та тривожно-фобічними розладами з похибкою 0,1 вірогідні межі реалізації показника D дорівнюють $41 \div 79$ (рис. 7). При рівні значущості 0,05 нижня і верхня межі є більшими за існуючі у медичній практиці норми для здорових осіб.

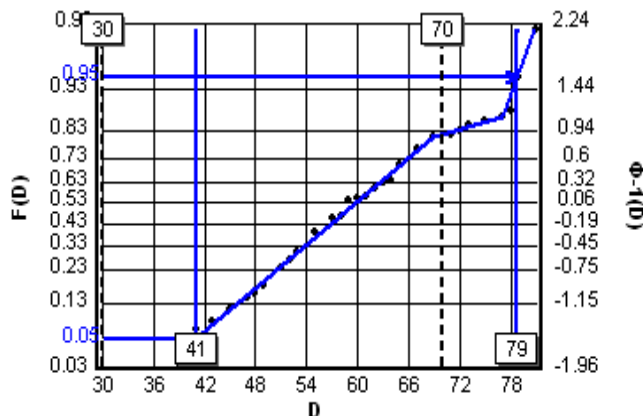


Рис. 7. Емпірична та теоретична функції розподілу імовірностей реалізації показника D хворих на АГ із АiТФР на імовірнісному папері нормального розподілу з вірогідними межами реалізації показника D

Для хворих на АГ із соматоформними розладами вірогідні межі реалізації показника D із похибкою 0,1 становлять $39 \div 78$ (рис. 8) та на рівні значущості 0,05 перевищують $30 \div 70$.

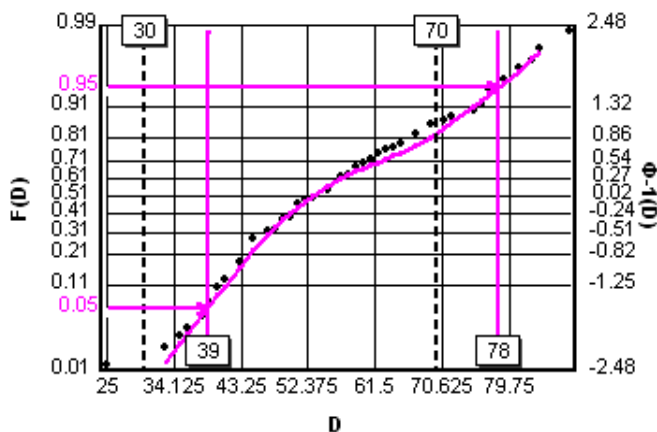


Рис. 8. Емпірична та теоретична функції розподілу імовірностей реалізації показника D хворих на АГ із СР на імовірнісному папері нормального розподілу з вірогідними межами реалізації показника D

Для хворих на АГ як із афективними та тривожно-фобічними, так і з соматоформними розладами, нижня і верхня межі «норми-патології» показника D перевищують існуючі норми здорових осіб. Отже, при наявності психічних і поведінкових розладів у хворих на АГ спостерігається підвищення рівня шкали D, що свідчить про виникнення дезадаптації таких хворих. Іпохондрична фіксація, пригнічений настрій, тривожність, емоційна незрілість, загальне напруження, слабкість, іноді ажитація та загальна стурбованість притаманні хворим із афективними, тривожно-фобічними та соматоформними розладами[1, 2].

Реалізація сумішей та сплайн-розподілів дозволила встановити більш адекватні межі «норми-патології» показника D, що різняться з прийнятими у медичній практиці нормами здорових осіб. Виявлено, що для контрольної групи хворих на АГ з похибкою 0,1 нормою для показника D є діапазон 38÷62, нижня межа якого статистично різниться з існуючою нормою. При наявності у хворих на АГ психічних та поведінкових розладів перевищує існуючу норму і верхня межа, що свідчить про песимістичність поряд із невдоволенням та схильністю до хвилювання, виявляє наявність депресії [1, 2].

На основі відтворення функції розподілу показника Ψ за масивом за Ω_1^3 визначено вірогідні межі його реалізації при різних значеннях похибки α (табл. 5).

Таблиця 5

Вірогідні межі реалізації показника Ψ

Група хворих	$\alpha = 0.05$	$\alpha = 0.1$
Усі	[36; 82]	[40; 78]
Без ППР	[36; 62]	[38; 60]
Із АГФР	[36; 78]	[39; 75]
Із СР	[47; 84]	[50; 80]

Перевірено гіпотези про рівність нижніх вірогідних меж 30 і рівність верхніх – 70. Значення статистики, на основі якої здійснювалась перевірка відповідних гіпотез, наведено у табл.6.

Таблиця 6

Статистика t при порівнянні нижньої вірогідної межі реалізації показника Ψ з медичними нормами

Група хворих	$\alpha = 0.05$		$\alpha = 0.1$	
	$H_0: \hat{\chi}_3^i = 30$	$H_0: \hat{\chi}_3^a = 70$	$H_0: \hat{\chi}_3^i = 30$	$H_0: \hat{\chi}_3^a = 70$
Усі	-2.02	-3.14	-5.04	-3.36
Без ППР	-0.89	1.49	-1.95	2.96
Із АГФР	-1.00	-1.18	-2.26	-0.85
Із СР	-3.94	-2.71	-7.51	-3.28

Як і у попередніх випадках, аналіз отриманих результатів (табл. 5-6) проведено для $\alpha = 0,1$. Нормою для Ψ є вірогідні межі, визначені для осіб без психічних та поведінкових розладів. Межі, визначені для осіб із такими розладами, є межами «норми-патології» при певній нозології.

Встановлено, що для хворих на АГ без пси-

хічних та поведінкових розладів вірогідні межі реалізації Ψ з похибкою 0,1 дорівнюють 38÷60 (рис. 9). При цьому нижня межа на рівні значущості 0,05 перевищує 30. Верхня статистично не дорівнює 70, більш того, є нижчою. Це свідчить про соціальну спрямованість, широке коло інтересів, жвавість, багату уяву, невгамовність

цих хворих при наявності стурбованості та безпричинної тривоги [1, 2].

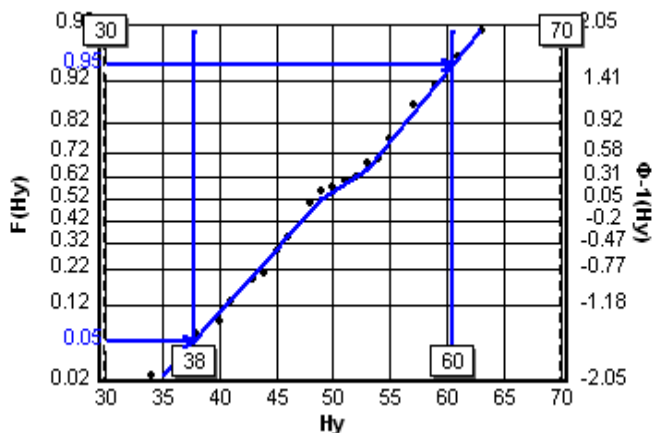


Рис. 9. Емпірична та теоретична функції розподілу імовірностей реалізації показника Nu хворих на АГ без ПіПР на імовірнісному папері нормального розподілу з вірогідними межами реалізації показника Nu

Для усіх хворих на АГ 1-2 ступеня з похибкою 0,1 вірогідні межі реалізації показника Nu становлять 40÷78 (рис. 10). На рівні значущості 0,05 нижня межа перевищує 30, а верхня – 70. Щоб встановити, при яких саме психічних та поведінкових розладах зустрічаються підвищення показника Nu , визначено вірогідні межі реалізації цього показника для хворих на АГ із афективними, тривожно-фобічними та соматоформними розладами.

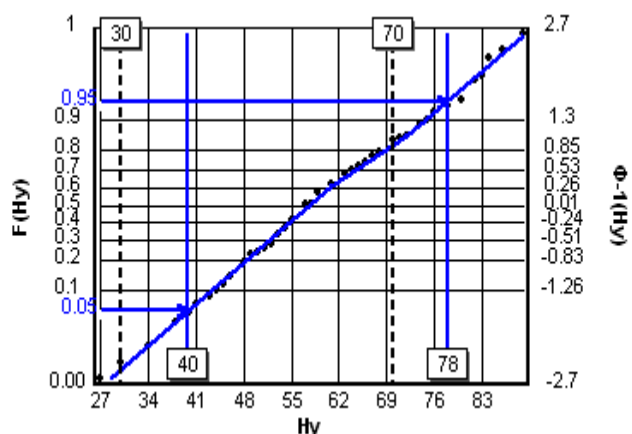


Рис. 10. Емпірична та теоретична функції розподілу імовірностей реалізації показника Nu на імовірнісному папері нормального розподілу з вірогідними межами реалізації показника Nu

Для хворих на АГ із афективними та тривожно-фобічними розладами з похибкою 0,1

вірогідні межі реалізації показника Nu становлять 39÷75 (рис. 11). При порівнянні з існуючими у медичній практиці нормами нижня межа виявилась вищою за 30, а верхня – статистично рівною 70. Більш того, у хворих на АГ із афективними та тривожно-фобічними розладами нижня межа відповідає нормі, встановленій за даними осіб без психічних та поведінкових розладів, а верхня перевищує її. Це свідчить про виразність істероїдних рис характеру таких хворих, демонстративність, фіксацію хворобливої симптоматики, тенденцію до агравації, рентні установки по відношенню до власного захворювання.

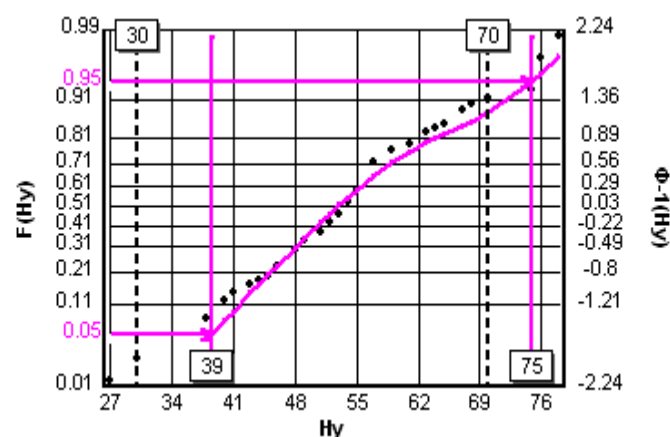


Рис. 11. Емпірична та теоретична функції розподілу імовірностей реалізації показника Nu хворих на АГ із АіТФР на імовірнісному папері нормального розподілу з вірогідними межами реалізації показника Nu

Для хворих на АГ із соматоформними розладами вірогідні межі реалізації показника Nu із похибкою 0,1 становлять 50÷80 (рис. 12). Як і для показника Ns , нижня межа реалізації показника Nu при рівні значущості 0,05 є значно вищою за 30, так само верхня перевищує 70.

Реалізація сумішей та сплайн-розподілів дозволила встановити більш адекватні межі норми показника Nu (38÷60 з похибкою 0,1), що різняться з прийнятими у медичній практиці нормами здорових осіб. При наявності у хворих на АГ соматоформних розладів перевищують існуючу норму нижня і верхня межі, що свідчить про наявність дезадаптації, значної «емоційної лабільності», підвищеної чутливості до середових впливів та нескійкості емоційних станів цих осіб.

Таким чином, на основі сплайн-нормальних та сумішей нормальних розподілів проведено уточнення меж «норми-патології» психологічних показників Ns , D , Nu для хворих на АГ. Вста-

новлено, що для хворих на АГ без психічних та поведінкових розладів нижня межа «норми-патології» показників Hs, D та Ну становить 38. Нижня межа у осіб із афективними та тривожно-фобічними розладами незначно різниться від неї. При наявності соматоформних розладів для показника D вона дорівнює 39, а для показників Hs та Ну є більшою і становить 49 та 50 відповідно.

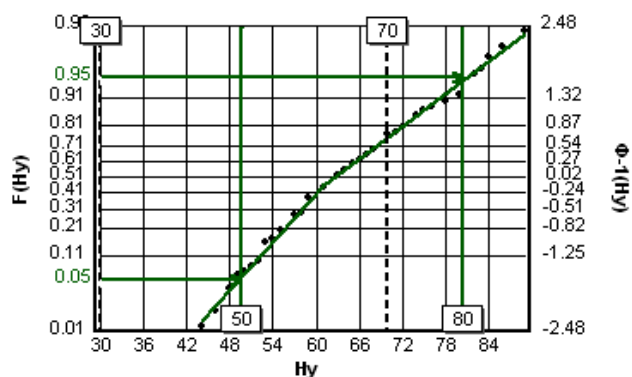


Рис. 12. Емпірична та теоретична функції розподілу імовірностей реалізації показника Ну хворих на АГ із СР на імовірнісному папері нормального розподілу з вірогідними межами реалізації показника Ну

Верхня межа «норми-патології» для хворих на АГ без психічних та поведінкових розладів для показників Hs, D та Ну дорівнює 65, 62 та 60 відповідно. При наявності у хворих на АГ психічних та поведінкових розладів верхня межа перевищує 70. Виняток становить показник Hs, для якого дана межа в осіб із афективними та тривожно-фобічними розладами залишається рівною 70. Звертає на себе увагу досить висока верхня межа норми для показника Hs.

Запропонована процедура визначення норм психологічних показників у хворих на АГ свідчить, що верхня і нижня межі «норми-патології» цих показників перевищують існуючі у медичній практиці норми здорових осіб, а це, у свою чергу, потребує визначення норм при АГ та порівняння даних кожного хворого саме із нормами при АГ. Впровадження процедури визначення меж «норми-патології» при конкретних захворюваннях у медичну практику та експериментальні дослідження надасть можливість адекватної оцінки показників у кожного окремого хворого.

ВИСНОВКИ

1. Розроблено процедуру визначення меж «норма-патологія» психологічних показників у хворих на артеріальну гіпертензію.
2. Встановлено, що норми показників іпохондрії (Hs 43-83), депресії (D 38-77) та істерії (Ну 40-78) у хворих на артеріальну гіпертензію значно відрізняються від норм здорових осіб.
3. Наявність психічних та поведінкових розладів у хворих на артеріальну гіпертензію призводить до зміни норм показників іпохондрії, депресії та істерії і становить для осіб без психічних та поведінкових розладів Hs 38-65, D 38-62, Ну 38- 60; для осіб із афективними та тривожно-фобічними розладами Hs 41-70, D 41-79, Ну 39- 75; для осіб із соматоформними розладами Hs 49-87, D 39-78, Ну 50- 80.
4. Значна відмінність норм психологічних показників у хворих на артеріальну гіпертензію від здорових осіб викликає необхідність оцінки стану цих показників кожного окремого хворого у порівнянні саме із встановленими нормами, а не з нормами здорових осіб.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белова А.Н., Щепетов О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. – М.: Антидор, 2002. – 440 с.
2. Березин Ф.Б., Мирошников М.П., Рожанец Р.В. Методика многопрофильного исследования личности (в клинической медицине и психогигиене). – М.: 1976. – 60 с.
3. Бутченко Л.А., Бутченко В.Л. К проблеме нормы в спортивной медицине // Теория и практика физ. культуры. – 1998. – №3. – С. 17-18.
4. Дроздова І.В. Психічні і поведінкові розлади у хворих з артеріальною гіпертензією // Укр. кардіол. журн. – 2006. – Спец. випуск. – С. 48-53.
5. Приставка А.Ф., Райко О. В. Смеси и сплайн-распределения на неоднородных нормальных пространствах / Днепрпетр. гос. ун-т. – Днепрпетровск: ДГУ, 1987. – 233 с. – Деп. в ВИНТИ 11.01.88, №33-В88.
6. Психокardiология / Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. – М.: МИА, 2005. – 784 с.
7. Сидоров П.И., Соловьев А.Г., Новикова И.А. Психосоматическая медицина: Руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 568 с.
8. Собчик Л.Н. Пособие по применению психологической методики ММРІ. – М.: 1971. – 63с.
9. Статистична обробка даних.: Монографія / Бабак В.П., Білецький А.Я., Приставка О.П., Приставка П.О. – К.: МІВВЦ, 2001. – 388с.
10. Dahistrom W.I., Welsh G.S. An MMPI handbook // A guide to use in clinical practice and research. – Minneapolis, 1960.

УДК: 616.75-001:616-071.4-615.21

**В.В. Абрамов,
О.Л. Смирнова,
О.Б. Неханевич**

ЗАСТОВУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ФІТОБЕНЕ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ БОЛЬОВИМ СИНДРОМОМ, ЗУМОВЛЕНИМ УШКОДЖЕННЯМИ ЗВ'ЯЗКОВОГО АПАРАТУ НИЖНІХ КІНЦІВОК

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології
(зав. - д.мед.н., проф. В.В. Абрамов)

Ключові слова: препарат "Фітобене", зменшення больового синдрому, ушкодження зв'язкового апарату нижніх кінцівок
Key words: preparation "Phytobene", algetic syndrome decrease, the lower limbs ligaments damages

Резюме. Целью исследования было изучение эффективности и переносимости препарата "Фитобене", геля для наружного применения, производства ОАО "Фитофарм" (Украина), в сравнении с препаратом "Долобене", геля для наружного применения, производства фирмы "Ratiopharm" (Германия) у пациентов с болевым синдромом, обусловленным повреждениями связочного аппарата нижних конечностей. Результаты исследования позволяют заключить, что препарат "Фитобене" соответствует эффективности препарата сравнения, способствует уменьшению выраженного болевого синдрома у пациентов с повреждениями связочного аппарата нижних конечностей, хорошо переносится больными, не вызывает патологических изменений клинических и лабораторных показателей, в связи с чем рекомендован к широкому медицинскому применению.

Summary. The basic aim of the investigation was to study efficacy and tolerance of "Phytobene", preparation for external use in the form of gel, produced by "Phytopharm" (Ukraine), in comparison with the preparation "Dolobene", gel for external use, produced by "Ratiopharm" (Germany) in patients with algesic syndrome caused by the damages of the lower limbs ligaments. The results of testings allow to make a conclusion that preparation "Phytobene" corresponds to efficiency of preparation of comparison and promotes decrease of pain syndrome expressiveness in patients with the damages of the lower limbs ligaments; it has good tolerance, does not cause pathologic changes of clinical and laboratory indices, and can be recommended for a wide medical usage.

За даними літератури, серед травм опорно-рухової системи побутового, виробничого чи іншого характеру найбільш розповсюдженими є ушкодження зв'язкового апарату [1, 9]. Основними ознаками, що спостерігаються при цьому, є набряк, больовий синдром, часткова обмеженість рухів, інколи виявляються крововиливи або випіт синовіальної рідини в порожнину суглоба. Об'єктивно це призводить до обмеження побутових можливостей та суттєвого порушення працездатності пацієнта [6]. Особливої актуальності дана проблема набуває під час занять фізичною культурою та спортом, оскільки у спортсменів більшості видів спорту гострі чи хронічні ушкодження зв'язкового апарату, зокрема так звані мікротравми, складають від 82 до 92% всіх спортивних травм [10]. Такі ушкодження не становлять небезпеки для життя, проте вони можуть призводити до зниження загальної чи спортивної працездатності або до розвитку хронічних запальних і деструктивних

змін у кістково-хрящових та м'яких тканинах, наслідком чого може бути виникнення більш серйозної патології. Крім того, для спортсменів важливо за короткий термін повернути здатність виконувати не тільки трудові та побутові обов'язки, а й значні фізичні навантаження сучасного спорту, які пред'являють суттєві вимоги до функціональних можливостей зв'язкового апарату.

Одним із сучасних напрямків у комплексному лікуванні ушкоджень зв'язкового апарату, які не потребують оперативного втручання, є застосування комбінованих препаратів місцевої дії [4, 7, 9]. Виникнення при травмах набряків та больового синдрому, як відомо, відбувається внаслідок враження мікросудин, гіпоксії тканин та збільшення проникності капілярів. При цьому погіршується кровообіг, обмін речовин у тканинах та, відповідно, уповільнюються процеси регенерації тканин. Виходячи з вищенаведеного, найбільш ефективними препаратами місцевої дії при

свіжих травмах є так звані “охладжуючі мазі (частіше гелі)”. Лікувальний ефект даних препаратів зумовлений їх здатністю суттєво зменшувати або ліквідувати больовий синдром, знімати запалення, прискорювати резорбцію та зменшувати набряк, гематому, крововилив або випіт у порожнину суглоба, поліпшувати мікроциркуляцію та стимулювати регенерацію тканин, зменшувати обмеженість рухів.

До недавнього часу на фармацевтичному ринку України був відсутній подібний комбінований препарат вітчизняного виробництва. У 2006 році ВАТ «Фітофарм» засвоєно випуск препарату Фітобене, який представляє собою гель для зовнішнього використання та є аналогом західноєвропейського препарату Долобене (виробництва фірми Ratiopharm, Німеччина).

До складу препарату Фітобене входять три основних діючих компоненти, спрямовані на зменшення та ліквідацію тих змін, що виникають при ушкодженнях зв'язок. Зокрема, 1 г гелю містить 0,15г диметилсульфоксиду, 500МЕ гепарину натрію та 0,025г декспантенолу. Диметилсульфоксид забезпечує протизапальну, антиексудативну та місцевоанестезуючу дію за рахунок інактивації гідроксильних радикалів і поліпшення метаболічних процесів у зоні ушкодження, зниження швидкості проведення ноцицептивних імпульсів у периферичних нейронах. Крім того, диметилсульфоксид, добре проникаючи крізь біологічні мембрани, полегшує резорбцію інших компонентів препарату. Гепарин натрію, як антикоагулянт прямої дії та природний антиагрегантний фактор організму, інактивує біогенні аміни в тканинах, виявляє помірну протизапальну дію, покращує мікроциркуляцію, перешкоджає тромбоутворенню, активує фібринолітичні властивості крові, сприяє регенерації сполучної тканини за рахунок пригнічення активності гіалуронідази. Декспантенол, будучи похідним вітаміну В₅, у шкірі перетворюється на пантотенову кислоту, що входить до коензиму А, який відіграє важливу роль у процесах ацетилювання і окиснення, та, покращуючи обмінні процеси, стимулює регенерацію пошкоджених тканин [3].

Мета дослідження – вивчення ефективності та переносності препарату Фітобене («Фітофарм», Україна) у порівнянні з препаратом Долобене («Ratiopharm», Німеччина) у пацієнтів із больовим синдромом, зумовленим ушкодженнями зв'язкового апарату нижніх кінцівок.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження були включені 60 пацієнтів віком від 18 до 65 років із больовим синдромом, зумовленим ушкодженнями зв'язкового апарату

нижніх кінцівок. Всі пацієнти були розділені на дві групи: основна – 30 пацієнтів (10 жінок та 20 чоловіків, середній вік яких склав $34,1 \pm 3,8$ і $32,7 \pm 4,1$ року відповідно), та контрольна – 30 пацієнтів (11 жінок та 19 чоловіків, середній вік склав $33,5 \pm 2,9$ і $35,9 \pm 3,2$ року відповідно). Клінічне випробування проведено в формі відкритого, порівняльного дослідження у відповідності до вимог Державного фармакологічного центру МОЗ України до клінічних випробувань препаратів-генериків, а також у відповідності до етичних принципів Хельсінкської Декларації, GCP та Закону України «Про ліки» [2, 8].

Хворим основної групи призначався досліджуваний препарат Фітобене, який наносили тонким шаром на ушкоджену ділянку, рівномірно розподіляючи легкими рухами без надмірного втирання 3 рази на добу. Тривалість курсу лікування становила 5 днів. Пацієнтам контрольної групи таким же чином призначався референтний препарат Долобене. Лікування основним та референтним препаратами проводилось у режимі монотерапії. Під час проведення клінічного випробування пацієнтам було заборонено призначення інших анальгетиків та анестетиків загальної і місцевої дії, глюкокортикостероїдів, інших лікарських засобів, які могли суттєво вплинути на результати дослідження.

Для оцінки ефективності терапії, що проводилась, використовували наступні критерії: динаміку виразності больового синдрому після ранкового застосування препарату; швидкість настання та тривалість достатнього знеболювального ефекту після одноразового застосування препарату (табл.1).

Оцінка виразності больового синдрому проводилася пацієнтами кожного дня через 1 годину після ранкового застосування досліджуваного та референтного препаратів згідно з Візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) та Вербальною шкалою оцінки больового синдрому. Оцінка швидкості настання та тривалості знеболювального ефекту здійснювалася пацієнтом після одноразового нанесення препарату зранку і передбачала визначення часу, протягом якого розвивався достатній анальгетичний ефект, та часу, протягом якого він утримувався. Достатнім анальгетичним ефектом вважалось зменшення вираженості больових відчуттів до стану, коли непотрібним було додаткове застосування анальгетиків.

Для оцінки загального впливу досліджуваних препаратів на організм пацієнтів проводили реєстрацію суб'єктивних скарг, огляд шкіри та слизових оболонок, моніторинг клінічних (арте-

ріального тиску, ЧСС, температури тіла) та лабораторних (загальні аналізи крові та сечі)

показників, а також частоти виникнення та характеру побічних реакцій.

Таблиця 1

Критерії ефективності досліджуваного препарату

Висока ефективність – визначається при наявності не менш 3 з перерахованих умов.	- зменшення виразності больового синдрому після ранкового застосування препарату згідно ВАШ на 4 см і більше;
Помірна ефективність – визначається при наявності не менш 2 з перерахованих умов.	- зменшення вираженості знеболювального ефекту після ранкового застосування препарату згідно з вербальною шкалою на 2 бали і більше;
Відсутність ефекту – визначається при наявності менш ніж 2 з перерахованих умов.	- настання достатнього знеболювального ефекту протягом 30 хв. після одноразового застосування препарату;
	- тривалість достатнього знеболювального ефекту після одноразового застосування препарату не менш ніж 5,5-6 годин (відсутність необхідності додаткового застосування анальгетиків).

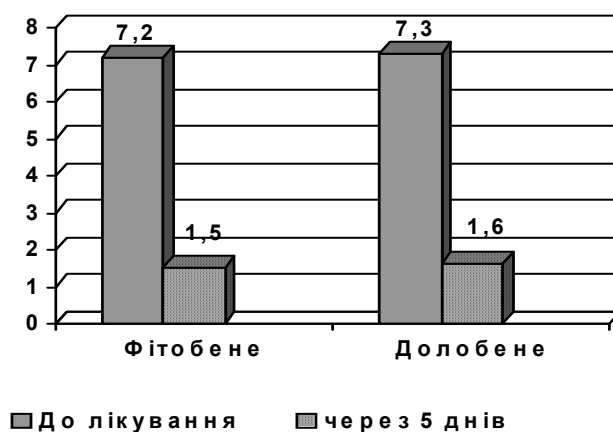
Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики. Оцінку середніх (M) та їх помилок (m) проводили обчисленням значення критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед ушкоджень зв'язкового апарату нижніх кінцівок у обстежених осіб більшу частку склали розтягнення та надриви зв'язок гомілковостопного суглобу (32,6%), забої м'яких тканин нижніх кінцівок (28,1%), бурсити колінного суглоба, внаслідок фізичного перенавантаження (24,7%), в меншій кількості випадків спостерігались розтягнення та надриви м'язів стегна (14,6%). Значний відсоток обстежуваних – 66,7% основної і 63,3% контрольної груп – склали спортсмени, що займалися футболом (одним із видів спорту, де ушкодження зв'язкового апарату нижніх кінцівок трапляються найчастіше).

На початку лікування больовий синдром у пацієнтів, згідно з Візуально-аналоговою шкалою, був значно вираженим і складав від 6 до 8 балів, в середньому $7,2 \pm 0,19$ в основній та $7,3 \pm 0,15$ – в контрольній групах. За вербальною шкалою больові відчуття у пацієнтів склали 3-4 бали, в середньому – $3,6 \pm 0,27$ в основній та $3,5 \pm 0,29$ бала в контрольній групах.

Результати порівняльного аналізу ефективності досліджуваного та референтного препаратів продемонстрували наступне. Вираженість больових відчуттів через одну годину після ранкового застосування препаратів в основній і контрольній групах достовірно зменшувалася. Згідно з ВАШ, знеболювальний ефект складав від 4 до 6 см, в середньому у пацієнтів основної групи $5,7 \pm 0,72$ см, у пацієнтів контрольної групи – $5,6 \pm 0,68$ см (рис.).



Динаміка виразності больового синдрому в процесі лікування за ВАШ через одну годину після застосування препаратів

Після 5 днів лікування вираженість больового синдрому склала: 0 балів – в основній групі у 8 (26,7%) хворих, у контрольній – у 7 (23,3%); 1-2 бали – у 20 (66,7%) у пацієнтів основної групи і у

19 (63,4%) пацієнтів контрольної групи; 3-4 бали – у 2 (6,6%) хворих основної групи і у 4 (13,3%) хворих контрольної групи (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка розподілу пацієнтів за виразністю больового синдрому до та після лікування за ВАШ

Виразність болю за ВАШ, см	Основна група, n-30		Контрольна група, n-30	
	кількість пацієнтів, абс. (%)			
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
0 – відсутність болю	0	8 (26,7%)	0	7 (23,3%)
1-2 – незначний біль	0	20 (66,7%)	0	19 (63,4%)
3-4 – слабкий біль	0	2 (6,6%)	0	4 (13,3%)
5-6 – помірний біль	1 (3,43%)	0	2 (6,6%)	0
7-8 – виразний біль	29 (96,6%)	0	28 (93,4%)	0
9-10 – нестерпний біль, який викликає страждання	0	0	0	0

За вербальною шкалою оцінок після ранкового застосування препаратів вираженість больових відчуттів зменшувалась на 2-3 бали: в основній групі в середньому на $2,4 \pm 0,56$ бала, в контрольній – на $2,3 \pm 0,87$ бала. Після 5 днів

лікування за даною шкалою оцінок вираженість больового синдрому склала: 1 бал – у 8 (26,7%) хворих в основній групі і у 7 (23,3 %) – в контрольній групі; 2 бали – у 22 (73,3%) та 23 (76,7 %) пацієнтів відповідно (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка розподілу пацієнтів за вербальною шкалою оцінок до та після лікування

Виразність болю за вербальною шкалою оцінок, бали	Основна група, n-30		Контрольна група, n-30	
	кількість пацієнтів, абс.			
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1 бал – відсутність болю	0	8 (26,7%)	0	7 (23,3%)
2 бали – слабкий біль, переривчастий або постійний, але не заважаючий сну	0	22 (73,3%)	0	23 (76,7%)
3 бали – помірний біль, що порушує сон	18 (60,0%)	0	19 (63,3)	0
4 бали – сильний, майже постійний біль, який часто порушує сон	12 (40,0%)	0	11 (36,7)	0

Настання достатнього знеболювального ефекту протягом 30 хвилин та його тривалість після одноразового застосування препарату не менш ніж 5,5-6 годин спостерігалась у 7 хворих основної та 6 хворих контрольної групи.

Найбільш виразний знеболювальний ефект протягом усього періоду лікування основним та референтним препаратами спостерігався з 2-3 доби. Слід також відзначити, що у пацієнтів із наявністю набряків та крововиливів відмічено суттєве зменшення цих явищ під впливом досліджуваних препаратів.

Слід звернути увагу на те, що застосування даної групи препаратів можливе не тільки за допомогою втирання. Значно підвищує їх ефективність використання у вигляді оклюзійних пов'язок, іонофорезу та, особливо, фонофорезу [4, 5, 9]. При цьому значно прискорюється знеболювальна дія та одночасно підвищується її тривалість. При застосуванні препарату шляхом іонофорезу гель наносять під катод, враховуючи аніонні властивості гепарину. Оклюзійні пов'язки на 3-4 години або на ніч прискорюють та підвищують знеболювальну дію препарату. При

фонофорезі препарат завдяки своїм добрим контактним властивостям і вмісту діючих речовин доповнює фізіотерапевтичну дію ультразвукових хвиль. З одного боку, відбувається своєрідний ультразвуковий мікромасаж, а з іншого – за допомогою медикаментозного ультрафонофорезу в патологічній зоні утворюється висока концентрація препарату. При цьому значно поліпшується мікроциркуляція в тканинах, що сприяє відновленню провідності в нервових волокнах, покращенню регенеративних процесів регіонарного кровотоку. Внаслідок цього в перші 15-30 хвилин поряд із суттєвим знеболювальним ефектом спостерігається зменшення або навіть ліквідація набряку, гематоми, обмеженості рухів у суглобі.

Застосування препарату Фітобене у вигляді оклюзійних пов'язок та за допомогою фонофорезу найбільш показано при ушкодженнях зв'язкового апарату у спортсменів. Оскільки це дозволяє значно прискорити відновлення функції суглобів та якомога раніше повернутися до тренувань, а також дозволяє запобігти розвитку тих чи інших ускладнень.

Таким чином, отримані при дослідженні результати свідчать про позитивний вплив препарату Фітобене на суб'єктивну симптоматику та дані об'єктивного обстеження у пацієнтів із больовим синдромом, зумовленим ушкодженнями зв'язкового апарату нижніх кінцівок. На основі результатів клінічних випробувань та відповідно до критеріїв ефективності (див. табл. 1) можна заключити, що оцінка ефективності препарату Фітобене в основній групі відповідала **високій ефективності** у 7 пацієнтів, **помірній ефективності** – у 24 пацієнтів. Відповідно в контрольній групі **висока ефективність** відмічена у 6 пацієнтів і **помірна ефективність** – у 24 пацієнтів (табл. 4).

Таблиця 4

Оцінка ефективності досліджуваних препаратів

Ефективність	Основна група, n=30	Контрольна група, n=30
	абс.	абс.
Висока ефективність	7	6
Помірна ефективність	23	24
Низька ефективність	0	0

Слід також відзначити, що при об'єктивному обстеженні в динаміці не виявлялися будь-які патологічні зміни або клінічно значущі від-

хилення у стані здоров'я пацієнтів основної і контрольної груп. Аналіз результатів об'єктивних даних, які отримували в ході клінічного дослідження, включаючи вимірювання АТ, ЧСС, огляд шкіри в ділянці ушкодження, опитування про суб'єктивні відчуття пацієнтів та динаміку лабораторних досліджень крові і сечі, не виявило яких-небудь побічних явищ при його призначенні в дозах, що використовувались за схемою. В обох групах під час дослідження не спостерігалось яких-небудь алергічних ускладнень, не виявлено виражених коливань артеріального тиску та істотних змін частоти серцевих скорочень, які можна б було пов'язати з призначенням досліджуваних препаратів. Дані лабораторних досліджень достовірно не змінювалися і не виходили за межі норми. Виходячи з вищеведеного, переносність лікування оцінена як "добра" у 30 пацієнтів основної групи і у 30 пацієнтів контрольної групи.

Порівняльна оцінка результатів лікування препаратом Фітобене і препаратом Долобене свідчила про те, що ефективність досліджуваного препарату не менша, ніж референтного.

Таким чином, на основі результатів клінічних випробувань препарат Фітобене виробництва ВАТ "Фітофарм" рекомендується до широкого медичного використання при значно вираженому больовому синдромі, зумовленому ушкодженнями зв'язкового апарату. Слід пам'ятати, що при свіжих травмах не можна надмірно втирати гель, щоб не допустити гіперемії. Необхідно обережно наносити засіб на шкіру в патологічній зоні (уникаючи попадання на відкриті рани та ушкоджену шкіру і слизові оболонки) та дочекатися до повного проникнення гелю.

Застосування препарату Фітобене у вигляді оклюзійних пов'язок та за допомогою фонофорезу особливо рекомендовано для прискорення дії препарату та отримання максимального ефекту, а також при спортивних травмах для більш швидкого відновлення функціональних можливостей уражених тканин.

ВИСНОВКИ

1. Препарат Фітобене, гель для зовнішнього використання, виробництва ВАТ "Фітофарм", сприяє зменшенню больових відчуттів у пацієнтів з ушкодженнями зв'язкового апарату нижніх кінцівок при значно вираженому больовому синдромі, при цьому спостерігається помірний знеболювальний ефект.

2. Препарат Фітобене добре переноситься хворими, не викликає негативних відхилень у стані здоров'я, побічних реакцій та патологічних змін лабораторних показників.

3. Порівняльна оцінка результатів лікування препаратом Фітобене виробництва ВАТ “Фітофарм” і препаратом Долобене виробництва фір-

ми “Ratiopharm” (Німеччина) показала однакову ефективність препаратів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дусмуратов М.Д., Епифанов В.А. Восстановление и лечение больных с заболеваниями и повреждениями опорно-двигательного аппарата. – Ташкент: Медицина, 1984. – 155 с.

2. Клінічні випробування лікарських засобів та фармагляду в Україні: (нормативні документи). – К.: Авіценна, 2001. – 60 с.

3. Компендиум 2001/2002: Лекарственные препараты / Под ред. Коваленко В.Н., Викторова А.П. – К.: Морион, 2001. – 1536с.

4. Медицинская реабилитация в артрологии / В.Н. Сокрут, В.Н. Козаков, О.В. Сняченко и др.- Донецк: ООО «Лебедь», 2000. - 377с.

5. Мухін В.М. Фізична реабілітація. – К.: Олімп. літ., 2000.– 423 с.

6. Полянська О.С., Тащук В.К. Медична та со-

ціальна реабілітація: Навч. посібник. – Чернівці: Медакадемія, 2004.-232с.

7. Разумов А.Н., Пономаренко В.А., Пискунов В.А. Основы восстановительной медицины. – М.: Медицина, 1996. – 410 с.

8. Руководство по клиническим испытаниям лекарственных средств / Под ред. Стефанова А.В., Мальцева В.И., Ефимцевой Т.К. – К.: Авиценна, 2001. – 426 с.

9. Соколова И.В. Эффективность комплексной реабилитации больных с нарушениями опорно-двигательного аппарата // Мед. проблемы физ. культуры. – 1990. - №7. – С.86-88.

10. Спортивные травмы. Основные принципы профилактики и лечения/ Под ред. П.А.Ф.Х. Ренстрема. – К.: Олимп. лит., 2002. – 378 с.



УДК 616.12-005.4:616.831]-08

*И.И. Шапошник,
А.О. Салашенко*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ МИЛДРОНАТОМ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Челябинская государственная медицинская академия

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, энцефалопатия дисциркуляторная, лечение
Key words: ischemic heart disease, discirculatory encephalopathy, treatment

Резюме. Изучалась эффективность терапии милдронатом у пациентов с сочетанным поражением сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, обусловленным хронической ишемией. Обследовано 60 пациентов, поступивших на стационарное лечение в связи с прогрессированием ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Вследствие рандомизации сформированы группы контроля и вмешательства по 30 больных. Пациентам группы вмешательства, помимо стандартной терапии, назначали милдронат в дозе 0,5 г/сутки внутривенно в течение 10 дней с последующим переходом на прием внутрь 1,0 г/сутки. Общий курс лечения составил 5 недель. Больных подвергали тестированию для оценки качества жизни при помощи опросников Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire и Duke Activity Status Index. Изучали функцию эндотелия, используя пробу с реактивной гиперемией. Исследовали вариабельность сердечного ритма на массиве из 260-300 кардиоинтервалов, полученных в состоянии расслабленного бодрствования и после активного тилт-теста. При дополнительном к традиционной терапии приеме милдроната успех лечения ХСН более выражен за счет улучшения качества жизни и аспектов, связанных с оценкой больным своих функциональных возможностей. Милдронат способствовал повышению чувствительности рецепторного аппарата сердца к регулируемому

воздействию вегетативной нервной системы и обладал позитивным воздействием на эндотелиальную функцию, а также оказывал положительное влияние на когнитивную сферу пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I - II стадии.

Summary. Efficiency of mildronate therapy among patients with a combined lesion of cardiovascular and central nervous systems due to chronic ischemia was studied. 60 (sixty) patients undergoing hospital treatment due to ischemic heart disease (IHD) and chronic heart failure (CHF) were examined. Resulting from the randomization the groups of control and interference, each numbering 30 (thirty) patients were formed. The patients of the group of interference were prescribed intravenous intake of 0.5 gr mildronate a day for ten days and after this period the dose was 1.0 gr a day. General course of treatment lasted for five weeks. The patients were tested by means of "Minnesota Living Heart Failure Questionnaire" and "Duke Activity Status Index". The function of endothelium was studied by means of reactive hyperemia test. There were researched variability of cardiac rhythm at the range consisting of 260-300 cardiac intervals received in the state of relaxed vigilance and after active "tilt-test". During traditional therapy with mildronate CHF treatment was more successful at the expense of evident improvement of patients' life quality and aspects connected with assessment of his own activity status. Mildronate contributed to the increase of sensitivity of cardiac receptors to regulating influence of vegetative nervous system and had a positive influence on endothelium function, as well as it had a positive affect on cognitive sphere of patients with discirculating encephalopathy of I-II stage.

В последнее время расширяется спектр препаратов, направленных на лечение ИБС и связанной с ней хронической сердечной недостаточности (ХСН). Перспективным направлением в данном аспекте является применение лекарственных средств метаболического действия. Одним из представителей данной группы, хорошо зарекомендовавших себя в практике, является милдронат – 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионат. В отношении милдроната проведено достаточно большое количество исследований, доказывающих его положительное влияние на некоторые «суррогатные» конечные точки у больных ИБС и ХСН. В частности, милдронат снижал частоту и тяжесть приступов стенокардии [2,3], повышал толерантность к физической нагрузке [5], увеличивал сократительную способность миокарда и улучшал качество жизни [4,7]. Помимо этого, милдронат нашел широкое применение и в неврологической практике, где его активно применяют в купировании острых и хронических нарушений кровообращения [1,6].

Милдронат модулирует метаболизм жирных кислот путем снижения биосинтеза эндогенного карнитина, замедляя перенос активированных форм длинноцепочечных жирных кислот через клеточные мембраны и предупреждая накопление этих поверхностно-активных метаболитов в клетках. Вследствие обратимого ингибирования превращения гамма-бутиробетаина в карнитин

происходит существенное повышение концентрации первого. Так как гамма-бутиробетаин по своей геометрии напоминает ацетилхолин, то повышение его содержания в плазме крови способствует активации ацетилхолиновых рецепторов. Можно предположить, что данное свойство способно реализоваться в нескольких положительных эффектах. Во-первых, как известно, существуют многочисленные подтверждения важной роли эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний [10,13], а активация ацетилхолиновых рецепторов на эндотелии сосудов индуцирует синтез NO-радикалов, что способствует нормализации сосудистого тонуса и оптимизации функционирования эндотелия. Во-вторых, парасимпатомиметический эффект милдроната должен проявиться и на уровне вегетативной регуляции сердечной деятельности. Проведено достаточно исследований, доказавших наличие выраженного нарушения вегетативного управления сердечной деятельностью у больных ИБС и ХСН. Это сопровождается преимущественным угнетением влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, способствующим прогрессированию ХСН и развитию тяжелых аритмических осложнений [8,11,14].

В клинической практике достаточно часто встречаются пациенты, имеющие сочетанное поражение как коронарного русла, так и сосудов

головного мозга. В данном случае представляется актуальным применение лекарственного препарата, обладающего позитивными эффектами на обе системы, способным реализовать свои эффекты посредством многочисленных механизмов.

Исходя из этого, целью нашего исследования явилось изучение эффективности терапии милдронатом у пациентов с сочетанным поражением сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, обусловленным хронической ишемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование включено 60 больных с сочетанием ИБС и дисциркуляторной энцефалопатии (32 мужчины и 28 женщин), поступивших на стационарное лечение в связи с прогрессированием ИБС и ХСН. Средний возраст пациентов составил $62,6 \pm 7,34$ года. Наиболее частым клиническим проявлением ИБС являлась стенокардия напряжения III-IV функционального класса (38 пациентов), у 22 больных – нестабильная стенокардия. Инфаркт миокарда в анамнезе встречался у 6 человек. У всех пациентов была выявлена артериальная гипертензия. 32 больных были отнесены к ПА стадии ХСН, у 28 диагностирована – ПБ стадия. Средний функциональный класс ХСН составил $2,54 \pm 0,61$.

На основании результатов неврологического и нейропсихологического исследования у 21 больного зафиксирована дисциркуляторная энцефалопатия I стадии, у 39 – II стадии. 17 пациентов имели в анамнезе острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. Причиной развития сосудистой недостаточности мозга было сочетание атеросклеротического поражения сосудов и артериальной гипертензии. Динамику изменений когнитивной сферы оценивали при помощи Краткой шкалы оценки психического статуса - Mini-Mental State Examination (MMSE). По данным исходного тестирования у 32 пациентов выявлены преддементные когнитивные нарушения, а у 28 – деменция легкой степени выраженности.

Помимо оценки динамики основных клинических симптомов пациентов подвергали тестированию для оценки качества жизни при помощи Миннесотского опросника "Жизнь с сердечной недостаточностью" - Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ). В данной методике более высокому показателю соответствует менее высокое качество жизни (лучшее качество жизни - 0 баллов; худшее качество жизни - 105 баллов). Функциональное состояние больных определяли с помощью субъективной методики, основанной на мнении пациента о возможности

выполнения им определенных физических нагрузок – Duke Activity Status Index (DASI).

Изучение функции эндотелия проводили на аппарате Siemens G50 с линейным датчиком 7,5 мГц, используя пробу с реактивной гиперемией [9]. Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2 - 15 см выше локтевого сгиба, изображение синхронизировалось с зубцом R на ЭКГ. Исследование проводилось в триплексном режиме (Д-режим, цветное доплеровское картирование потока). До начала исследования пациент находился в положении лежа на спине в покое не менее 10 мин. В исходном состоянии измеряли диаметр артерии. Далее для получения увеличенного кровотока вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра (выше места локализации плечевой артерии) и накачивали ее до давления, на 50 мм рт.ст. превышавшего систолическое АД (САД), на 3 мин. Отсутствие кровотока по плечевой артерии (фаза окклюзии) контролировали с помощью цветного доплеровского картирования потока. Диаметр плечевой артерии измеряли сразу после выпуска воздуха из манжеты в течение первых 15 секунд, а также через 1, 2 и 3 минуты. Диаметр артерии измеряли на фиксированном расстоянии от анатомических маркеров с помощью измерителей ультразвукового прибора. Изменения сосудистого диаметра после реактивной гиперемии оценивали в процентах к исходной величине. Изменение диаметра артерии менее 10% от исходного после пробы с реактивной гиперемией расценивали как доказательство наличия дисфункции эндотелия.

Для оценки периферической вегетативной регуляции использовали оценку вариабельности сердечного ритма (ВСР) на аппаратно-программном комплексе "Микор". Исследование проводили в одно и то же время (с 8 до 10 часов) натощак, в тихой затемненной комнате после 15 мин. адаптации пациента. Показатели ВСР рассчитывали на массиве из 260-300 кардиоинтервалов, полученных в состоянии расслабленного бодрствования и после активного тилт-теста. Для оценки влияний на синусовый узел проводили временной (статистический) и спектральный анализ. Исследовали основной временной показатель – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов SDNN (σ_{RR}), являющийся интегральным показателем ВСР. О соотношении факторов, регулирующих сердечный ритм, судили по вкладу в общий спектр со стороны коротких волн HF (σ_S) с частотой 0,15-0,4 Гц, длинных LF (σ_M) волн (0,04-0,15 Гц), а также волн очень низкой

периодики VLF (σ) с частотой 0,003-0,04 Гц. SDNN интерпретировали как характеристики суммарного эффекта автономной регуляции кровообращения. VLF считали показателями, связанными с влиянием высших вегетативных центров, а также отражающими состояние нейрогуморального и метаболического уровней регуляции сердечной деятельности. HF принимали как параметры, характеризующие активность парасимпатического, а LF – симпатического звеньев вегетативной регуляции.

В результате рандомизации методом «конвертов» были сформированы две группы наблюдения по 30 пациентов. Все больные получали стандартную терапию, включавшую β -адреноблокаторы (90,3%), аспирин (87,6%), диуретики (77,8%), ингибиторы АПФ (55,6%), пролонгированные нитраты (55,6%), статины (21,7%), верапамил (9,56%), парацетам (57,8%), актовегин (8,52%). Больным группы вмешательства, помимо стандартной терапии, назначали милдронат в дозе 0,5 г/сутки внутривенно в течение 10 дней с последующим переходом на прием внутрь 1,0 г/сутки. Общий курс лечения составил 5 недель. По полу, возрасту и клинико-инструментальным характеристикам группы были сопоставимы.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica v. 6.0. Данные представлены в таблицах в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение. Для проверки гипотезы о равенстве средних использовали критерий Стьюдента. При оценке достоверности динамики данных применяли тест согласованных пар Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные клинические параметры и их изменения в группах под воздействием лечения представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, динамика снижения среднесуточного количества приступов стенокардии и потребления таблеток нитроглицерина или его ингаляций в процессе лечения была одинаково выражена в обеих группах. Достоверных отличий в степени снижения АД в контрольной группе и группе вмешательства также не зафиксировано. ЧСС в процессе наблюдения в обеих группах значимо не отличалась. В то же время среди пациентов, принимающих милдронат, 8 больных отмечали сердцебиение, не послужившее, однако, причиной отмены препарата. Других побочных эффектов зафиксировано не было.

Таблица 1

Динамика изменений основных клинических параметров под воздействием лечения милдронатом ($M \pm \sigma$)

Клинический признак	Группа вмешательства n=30		Группа контроля n=30	
	исходно	через 5 нед.	исходно	через 5 нед.
Кол-во приступов стенок./сут.	1,51±1,16	0,32±0,24*	1,59±0,49	0,41±0,39*
Таб. нитрогл./сут	1,68±1,24	0,32±0,24*	1,72±1,31	0,48±0,40*
АД сист. мм рт. ст.	140±18,9	129±19,1**	141±17,9	131±16,8*
АД диаст. мм рт. ст.	86,4±11,6	82,3±10,2**	87,5±8,89	83,5±8,16**
ЧСС, уд./мин	64,6±7,58	62,4±8,43	62,9±6,95	63,8±7,22
ФК ХСН	2,57±0,74	2,05±0,54**	2,51±0,49	2,35±0,42*

Примечание: * - при $p < 0,05$; ** - при $p < 0,01$

Средний функциональный класс ХСН достоверно снизился в обеих группах, но степень его уменьшения была более выражена в группе вмешательства (0,47±0,26 против 0,26±0,19 в группе контроля $p < 0,05$).

При оценке результатов тестирования (табл. 2) выявлено, что показатели шкалы DASI, основанной на мнении пациента о возможности выполнения им определенных физических нагрузок, в группе принимающих милдронат достоверно улучшилась. У больных, получающих стандартную терапию, также отмечалась тен-

денция к улучшению, но эти изменения были не достоверны. Качество жизни по Миннесотскому опроснику значимо улучшилось в обеих группах, однако степень прироста качества жизни была несколько выше у пациентов, получавших курс терапии милдронатом (11,9±7,74 против 4,14±2,36 в группе контроля $p < 0,05$).

Происходившее в процессе лечения улучшение кардиологического статуса сопровождалось позитивным влиянием и на когнитивные функции больных, но только в группе вмешательства. Заметное увеличение суммарного пока-

зателя шкалы MMSE, по сравнению с исходным уровнем, достигло статистически значимой отметки в конце курса лечения милдронатом (20,6±5,88 и 24,6±4,79 балла – соответственно,

$p < 0,01$). В группе сравнения достоверной динамики не зафиксировано (21,5±2,94 и 22,0±2,41 балла – соответственно, $p > 0,05$).

Таблица 2

Динамика изменений результатов тестирования по методикам DASI и MLHFQ под воздействием лечения милдронатом (M±σ)

Методы тестирования	Группа вмешательства n=30		Группа контроля n=30	
	исходно	через 5 нед.	исходно	через 5 нед.
DASI	13,4±4,92	20,9±5,75**	13,2±3,35	14,9±3,47
MLHFQ	29,4±15,6	19,6±10,7**	26,1±12,4	20,7±11,2*

Примечание: * - при $p < 0,05$; ** - при $p < 0,01$

Исходно нарушение функции эндотелия было выявлено у 21 (70%) пациента группы вмешательства и у 22 (73%) больных контрольной группы. Среднее изменение диаметра плечевой артерии в группах составило 7,14±2,77 и 6,99±2,51 соответственно ($p > 0,05$). К окончанию периода наблюдения у пациентов, принимающих милдронат, произошло увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии на 3,56±2,38%, причем у 12 пациентов прирост диаметра составил более чем 4,5%. Основываясь на литературных данных, подобная динамика рассматривается как достоверный критерий улучшения функции эндотелия у конкретного больного [12]. В группе контроля подобного успеха удалось достичь только в 3 случаях, а в среднем динамика функции эндотелия была достоверно ниже, чем в группе вмешательства 1,91±1,48% ($p < 0,05$).

Таким образом, милдронат дает дополнительные возможности улучшения функции эндотелия к тем, которые обеспечивают лекарственные препараты с уже доказанным положительным эффектом.

При оценке динамики показателей ВСР у пациентов, получивших курс милдроната, по сравнению с группой контроля, в состоянии расслабленного бодрствования достоверно выше прирост общей ВСР (табл. 3), демонстрирующее улучшение общих адаптационных способностей организма. Это происходило за счет преимущественно HF составляющей спектра. Данный факт свидетельствует о возросшем кардиопротективном влиянии парасимпатической нервной системы.

При активном тилт-тесте, направленном на активацию симпатической нервной системы, в группе вмешательства также зафиксировано улучшение вагусного и, в еще большей степени,

симпатического влияния на сердечный ритм. Это свидетельствует о повышении чувствительности рецепторного аппарата сердца к регулирующему влиянию вегетативной нервной системы.

Таблица 3

Динамика изменений параметров ВСР вследствие лечения милдронатом (M±σ)

Параметр ВСР	Состояние расслабленного бодрствования	
	группа вмешательства n=30	группа контроля n=30
SDNN	18,1±4,03%	7,22±3,17%*
VLF	18,4±4,12%	16,7±3,77%
LF	4,57±3,51%	19,1±2,73%**
HF	17,4±4,87%	-6,47±2,68%**
Активный тилт-тест		
	группа вмешательства n=30	группа контроля n=30
SDNN	7,83±3,60%	9,96±3,00%
VLF	13,8±4,01%	16,1±3,90%
LF	36,2±8,94%	2,62±2,22%**
HF	22,4±8,18%	-2,22±2,04%*

Примечание: * - при $p < 0,05$; ** - при $p < 0,01$

Рассматривая результаты исследования ВСР, можно сделать заключение, что терапия милдронатом, с одной стороны, оказывает стимулирующее воздействие на парасимпатическую нервную систему, что, вероятно, связано с повышением концентрации гамма-бутиробетаина. С другой стороны, принимая во внимание результаты тилт-теста, милдронат способствует повышению чувствительности нервных окончаний к адренергическим влияниям.

ВЫВОДЫ

1. При дополнительном к традиционной терапии приеме милдроната успех лечения ХСН более выражен, в первую очередь за счет улучшения качества жизни и аспектов, связанных с оценкой больным своих функциональных возможностей.
2. Милдронат способствует повышению чувствительности рецепторного аппарата сердца к регулируемому воздействию вегетативной нервной системы, что проявляется ростом вагусной

активности в состоянии покоя и увеличением симпатического влияния при тилт-тесте.

3. Милдронат обладает позитивным воздействием на эндотелиальную функцию.
4. Милдронат оказывает положительное влияние на когнитивную сферу пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I - II стадии.
5. У пациентов с сочетанным поражением сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, обусловленным хронической ишемией, целесообразно в дополнение к традиционной терапии включать милдронат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Винничук С.М. Эффективность лечения милдронатом больных ишемическим инсультом // Врачеб. дело. – 1991. – №7. – С. 77-79.
2. Дудко В.А. Применение милдроната у больных стенокардией / В.А. Дудко, О.А. Кошельская, А.А. Соколов // Врачеб. дело. – 1989. – № 10. – С. 64-67.
3. Карпов Р.С., Дудко В.А., Кошельская О.А. Клинико-инструментальная оценка эффективности милдроната в лечении больных ишемической болезнью сердца // Эксперим. и клинич. фармакотерапия. – Рига: Зинатне, 1991. – Вып. 19. – С. 145-148.
4. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом / А.О. Недошивин, Н.Н. Петрова, А.Э. Кутузова и др. // Терапевт. арх. - 1999. – Т.71, №8. - С. 10-12.
5. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца / Р.С. Карпов, О.А. Кошельская, А.В. Врублевский и др. // Кардиология. – 2000. – №6 – С. 69-74.
6. Лечебные эффекты милдроната и показания к его применению в нейроангиологии / Г.И. Энина, Т.Н. Тимофеева, Д.А. Егере и др. // Эксперим. и клинич. фармакотерапия. – Рига: Зинатне, 1991. – Вып. 19. – С. 164-171.
7. Сорока Н.Ф. Эффективен ли милдронат в комплексном лечении сердечной недостаточности у больных ИБС? / Н.Ф. Сорока, О.В. Ласкина, А.М. Борис и др. // Рецепт. – 2000. – Т.5, №14. – С. 131-134.
8. Binkley P.F. Parasympathetic withdrawal is an integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure: Demonstration in human subjects and verification in a paced canine model of ventricular failure / P.F. Binkley, E. Nunziata, G.J. Haas et. al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1991. – Vol. 18. – P. 464-472.
9. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // Lancet. – 1992. – Vol. 340, N 8828. – P.1111-1115.
10. Shimokawa H. Endothelial dysfunction in hypertension // J. Atheroscler. Thromb. – 1998. – Vol. 4, N 3. – P.118-127.
11. Singer D.H., Ori Z. Changes in heart rate variability associated with sudden cardiac death // Malik M., Camm A.J. Heart rate variability. – Armonk: Future, 1995. – P. 429-448.
12. Sorensen K.E. Noninvasive measurement of human endothelium-dependent arterial responses: accuracy and reproducibility / K.E. Sorensen, D.S. Celermajer, D.J. Spiegelhalter et al. // Brit. Heart J. – 1995. – Vol. 74. – P. 247-253.
13. Stewart D.J. Clinical relevance of endothelial dysfunction in cardiovascular disorders // Agents Actions. – 1995. – Vol. 45. – P. 227- 235.
14. Tsuji H. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort: The Framingham Study / H. Tsuji, F.J. Venditti, E.S. Manders et al. // Circulation. – 1994. – Vol. 90. – P. 878-883.



В.Д. Крушевський

ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ТЮТЮНОПАЛІННЯ І ЕНДОГЕННИЙ ОКСИД АЗОТУ

*Український НДІ промислової медицини
лабораторія промислових аерозолів
(зав. – к. біол. н. В. Д. Крушевський)
м. Кривий Ріг*

Ключові слова: *хронічні
обструктивні захворювання легень,
тютюнопаління, ендогенний оксид
азоту*

Key words: *chronic obstructive
pulmonary diseases, smoking,
endogenous nitric monoxide*

Резюме. *Проведен інформаційний обзор сучасного стану проблеми соотношения хронических обструктивных заболеваний лёгких, табакокурения и метаболизма эндогенного оксида азота. Физиологические функции NO обеспечиваются тем небольшим его количеством, которое синтезируется конститутивными формами NO-синтазы. Но в большом количестве NO, которое синтезирует индуцируемая NO-синтаза, владеет токсичными свойствами, что позволяет ему в организме как выполнять защитные функции (то есть уничтожать опухолевые и бактериальные клетки), так и вызывать патологические процессы.*

Summary. *Information survey on the modern state of correlation between chronic obstructive pulmonary diseases, smoking and metabolism of endogenous nitric monoxide was done. Physiologic properties of NO are provided with its small number, that is synthesized by constitutive forms of NO-synthesis. But in a great number of NO which inductive NO-synthesis synthesizes has toxic features; this allows NO both to execute defence functions (to kill tumour and bacterial cells) and to cause pathological processes in the organism.*

Хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) – основна складова хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) – одне із захворювань, які займають провідне місце з інвалідності, смертності, матеріальних витрат як в Україні, так і у світі. За прогностичними даними ВООЗ, ХОЗЛ займе 5-е місце у світі з соціально-економічних витрат до 2020 року [20].

На сьогодні серед найбільш актуальних науково-практичних проблем у галузі ХОЗЛ є дослідження механізмів запалення та їх контроль. Відомо, що ХОЗЛ характеризується обмеженням швидкості повітряного потоку, яке є прогресуючим і пов'язане з патологічною запальною відповіддю легень на дію інгаляційних патогенних аерозолів або подразнюючих газів. Запальні зміни, які спричинені патологічною дією інгаляційних пошкоджуючих факторів, ведуть до змін у стінці бронхіального дерева, паренхімі легень, легеневих судинах [2, 29].

У ХХІ вік людство входить з новою проблемою – різке збільшення кількості ХОЗЛ з відповідною летальністю, що зумовлено значним погіршенням екологічної ситуації та розповсюдженням тютюнопаління. Етіологію ХОЗЛ у 85% випадків автори пов'язують із палінням тютюну [16, 27, 38, 42].

За прогнозами ВООЗ, у ХХІ столітті летальність унаслідок патології органів дихання займатиме другий рядок у загальній структурі причин смерті. Так, за даними American Thoracic Society, з 1982 року число хворих на ХОЗЛ до 1995 року зросло на 41,5% і склало 14 млн. осіб, причому в 12,5 млн. випадків причиною був ХОБ [33].

Особливого неблагополуччя цій тенденції додають дані про пізню діагностику такого тяжкого захворювання, як ХОЗЛ. Європейське респіраторне товариство (ЄРТ) вказує, що лише в 25% випадків захворювання діагностується своєчасно, а при досягненні 15-20 річного стажу паління або індексу паління більше 120 можливий розвиток тяжких ускладнень ХОЗЛ [5, 15, 26, 43].

Найбільш детально вивченою клінічною формою хвороби курця є ХОЗЛ, які ускладнюються легеневою недостатністю, що формується при залученні у патологічний процес термінальних респіраторних відділів та супроводжує бронхіальну обструкцію [21, 22, 23, 24].

За даними Г. Н. Токарева зі співавт., серед шахтарів 82,5% – курці, які палять у середньому 12,7 цигарки на добу. Тривалість ХОЗЛ у шахтарів становить у середньому 14,4 року, а тяжка

форма захворювання констатована у 47,4% чоловіків [3].

Тютюновий дим містить азот, водень, аргон, метан і ціаністий водень, а також ще понад 4000 компонентів, багато з яких є фармакологічно активними, токсичними, мутагенними і канцерогенними [11].

Відомо, що ХОЗЛ можуть не розвиватися або розвиватися з низькою інтенсивністю у курців із високим рівнем ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ) і, навпаки, особи з ослабленою системою АОЗ найбільш чутливі до розвитку цього захворювання [45]. Тобто, відмічається пряма залежність ризику виникнення ХОЗЛ інтенсивності процесів пероксидації ліпідів (ПОЛ) біологічних мембран і зворотна – стану АОЗ. У першому випадку підвищена ПОЛ призводить до порушення бар'єрних та інших властивостей біологічних мембран, а також до розладу структурної цілісності та функціонального стану клітини, в другому – до їх захисту [1].

Паління пополу зумовлює розвиток ХОЗЛ у 35-45 % випадків і займає перше місце серед інших причин [18, 19, 25]. У розвитку цього захворювання, крім куріння, відводиться важлива роль інфекції та негативному впливу навколишнього середовища, особливо забрудненого атмосферного повітря промислових регіонів.

Причиною 80% смертей від хронічної обструктивної хвороби є куріння. Частота смертей становить у середньому 93,7 на 100 тис. населення у чоловіків і 27,4 — у жінок [10]. За даними американської асоціації лікарів – пульмонологів, з палінням пов'язані 82% випадків смертей від хронічного обструктивного бронхіту (ХОБ).

Після кожної викуреної сигарети підвищується систолічний і діастолічний тиск крові. Також збільшується кількість ударів серця і його хвилиний об'єм. Крім того, сигаретний дим викликає звуження судин периферичних артерій. Поряд із цим, куріння сприяє розвитку станів, що призводять до утворення тромбів, унаслідок прискореної агрегації і адгезії тромбоцитів; підвищення рівнів фібриногену в плазмі і в'язкості крові; скорочення періоду життя тромбоцитів і часу згортання крові [44].

Оксид вуглецю, який міститься у тютюновому димі, зв'язується з гемоглобіном, приводячи до підвищення рівня карбоксигемоглобіну, який може перевищити відповідний рівень у тих, хто не палить, у 15 разів. Таким чином, скорочується вміст гемоглобіну, що доставляє кисень [42].

Паління тютюну приводить до підвищення

загального холестерину в сироватці крові і рівня вільних жирних кислот у плазмі. Паління також підсилює ризик виникнення раптової смерті і розвитку атеросклерозного захворювання периферичних судин, що, у свою чергу, підвищує ризик некрозу тканини і ампутації кінцівок у таких пацієнтів. Поряд із цим, куріння найбезпосереднішим чином взаємозв'язане з гіпертензією і підвищенням вмісту холестерину в крові, що підвищує ризик розвитку коронарної хвороби і серцево-судинної хвороби [11].

Хемотаксичні фактори при палінні притягують велику кількість нейтрофілів і альвеолярних макрофагів, які виділяють оксиданти, мієлопероксидазу, еластазу та інші протеолітичні ферменти. Оксиданти і мієлопероксидаза інактивують інгібітори протеаз та ушкоджують клітинну паренхіму легень. Тютюновий дим пригнічує біосинтез еластину, а протеази змінюють еластичну тканину легень. У свою чергу білки, які утворюються при руйнуванні еластину, колагену та інших компонентів інтерстицію легень, притягують нові нейтрофіли, які спричинюють нові ушкодження та підтримують перебіг хронічного запалення [45].

Одними з чинників, що ініціюють пероксидацію ліпідів, є активні форми кисню, які утворюються в процесі фагоцитозу поліморфноядерними лейкоцитами. Надмірна і недостатня продукція фагоцитами метаболітів кисню відноситься до причин розвитку і несприятливого перебігу захворювань системи дихання [44].

Найчастіше ХОЗЛ розвивається на фоні ХОБ. Це привело до термінологічних неясностей і вираженої різномірності у формуванні діагнозу.

У яких же випадках правомірна постановка діагнозу хронічного бронхіту? За визначенням ВООЗ, стан, що виражається у наявності продуктивного кашлю протягом принаймні 3 місяців протягом 2 років за відсутності інших захворювань, які можуть викликати вказані симптоми, необхідно розглядати як хронічний бронхіт [30]. А хронічний обструктивний бронхіт – це захворювання, що характеризується хронічним дифузним неалергічним запаленням бронхів, веде до прогресуючого порушення легеневої вентиляції по обструктивному типу і супроводжується кашлем, задишкою і виділенням мокротиння, не пов'язаними з ураженням інших органів і систем [14].

Суворого визначення ХОЗЛ не існує, у зв'язку з чим визначення має описовий характер: хронічна обструктивна хвороба легень – це захворювання, що характеризується зниженням максимального експіраторного потоку і уповільнен-

ням форсованого спорожнення легень, які поволі прогресують і є незворотними [43]. Тобто, ХОЗЛ є збірним поняттям і об'єднує в собі такі захворювання, як: хронічний обструктивний бронхіт, емфізему легень і бронхіальну астму тяжкого перебігу. Мабуть, вірніше говорити про те, що ХОЗЛ є завершальним етапом будь-якої обструктивної патології [30].

У хворих на ХОЗЛ, незалежно від присутності фактору паління, визначається порушення функції дихальних м'язів, які найбільше виражені на початкових стадіях захворювання під впливом тютюнопаління, припинення паління як лікувально-профілактичний захід є патогенетично обґрунтованим на всіх стадіях цієї хвороби [14].

В останні роки все більше уваги приділяють ендogenous оксиду азоту в патогенезі обструкції бронхів. Оксид азоту є унікальним медіатором міжклітинної взаємодії, що бере участь у підтримці гомеостатичних параметрів організму у формуванні базального тону судин, поліпшенні властивостей реології крові шляхом регуляції процесів агрегації її формених елементів, стабілізації проникності судинної стінки, а також має вільнорадикальні властивості [4, 6].

Оксид азоту є одним із найважливіших медіаторів дихальної системи і активно вивчається останніми роками при бронхо-легеневих захворюваннях. Під час загострення хронічного бронхіту спостерігається підвищення рівня NO в бронхоальвеолярному лаважі [4].

Кисень відіграє ключову роль в енергозабезпеченні клітин і синтезі аденозинтрифосфорної кислоти в ході окиснювального фосфорилування. У зв'язку з цим дефіцит кисню (гіпоксія) є важливим чинником порушення функціонування і пошкодження клітин і органів. Важливу роль у загибелі клітин під дією гіпоксії відіграє NO [7].

Крім порушення NO-зумовленої ендотеліальної релаксації легневих судин, хронічна гіпоксія може призводити до неадекватної вазоконстрикторної відповіді на різні стимули. Причиною цього є наявність рецепторів до таких судинозвужувальних субстанцій, як серотонін в ендотеліальних і гладком'язових клітинах. Отже, їх активація супроводжується одночасним зниженням продукції ендотеліоцитами оксиду азоту [12].

У здорових людей в утворенні ендogenous NO переважно беруть участь верхні дихальні шляхи. При цьому в порожнині носа утворюється понад 90% NO, а 50—70% газу аутоінгалюється і потрапляє в легені. У курців синтез

ендogenous NO у верхніх дихальних шляхах знижений. Оксид азоту, який виробляється конститутивно верхніми відділами дихальних шляхів, необхідний для підтримки повітряної провідності кондукторного відділу легень [13, 17].

Зменшення інтенсивності продукції NO може бути одним із механізмів розвитку бронхоконстрикції у злісних курців. Мабуть, зниження активності оксидазотної синтази (NOS) пов'язано з активацією нікотином холінергічної системи [28]. Пригнічення синтезу NO при курінні підтверджує роль холінергічної системи в регуляції обміну NO. Активність NOS знижується навіть після однієї викуреної цигарки [31].

Надмірне накопичення NO в результаті активації NOS при запаленні приводить до збільшення найсильніших оксидантів - пероксинітритного аніону і пероксинітритної кислоти, що викликає утворення гідроксильного радикалу [34, 35].

Підвищення рівня NO в повітрі, що видихається, залежить від наявності запальних змін у бронхах, які впливають на активність NOS. Це підтверджується даними про те, що при захворюваннях, які супроводжуються запаленням дихальних шляхів, вміст NO в повітрі, що видихається, значно зростає [36].

Накопичення токсичних вільних радикалів викликає реакцію пероксидації ліпідних клітинних мембран, розширення і поглиблення наявного запалення дихальних шляхів за рахунок збільшення судинної проникності, появу запального набряку. При активації процесів вільнорадикального окиснення NO бере участь в утворенні вільних радикалів, здатних викликати токсичне пошкодження дихальних шляхів і підсилити запалення [37]. Одним із механізмів легеневої гіпертензії вважається порушення продукції ендотелієм релаксуючих чинників, до яких відноситься саме оксид азоту. У каталізі останнього, як відомо, бере участь NOS [39]. При захворюваннях, що супроводжуються запаленням дихальних шляхів, вміст NO в повітрі, що видихається, значно зростає [32].

Оксид азоту є медіатором міжклітинної взаємодії, що бере участь у підтримці гомеостатичних параметрів організму у формуванні базального тону судин, поліпшенні реологічних властивостей крові шляхом регуляції процесів агрегації її формених елементів, стабілізації проникності судинної стінки, має вільнорадикальні властивості, регулює тонус і структуру легневих судин, бере участь у бронходилатації, циліарному транспорті, в імунному захисті [41, 47]. При оцінці ефективності дії стимулятора синтезу NO (брадикиніну) на

хворих з обструктивними порушеннями дихання зареєстровані ненормальні реакції, що виявляються недостатньою вазодилатацією [48].

Підвищення рівня NO в повітрі, що видихається, залежить від наявності запальних змін у бронхах, які впливають на активність NOS. Це підтверджується даними про те, що при захворюваннях, які супроводжуються запаленням дихальних шляхів, вміст NO в повітрі, що видихається, значно зростає [40]. Оксид азоту бере участь у забезпеченні синхронного руху вії у верхніх дихальних шляхах [49].

Токсичні властивості NO в організмі реалізуються за його гіперпродукції та пригніченні антиоксидантної системи захисту внаслідок складних хімічних перетворень, основними компонентами яких є перехідні метали, кисень, супероксид та інші радикали [9].

Непряма дія оксиду азоту опосередковує че-

рез його реактивні форми (RNOS), що є продуктом реакції NO з O₂, O₂- або H₂O₂. Непрямий вплив NO виявляється при збільшенні його синтезу, пов'язаного з індукцією NOS, яка спостерігається при запальних процесах різної етіології (при активації фагоцитарних клітин концентрація NO біля них може досягати 10 мкМ), і поєднується з посиленням утворення реактивних форм кисню (ROS) [46].

Фізіологічні функції NO забезпечуються тією невеликою його кількістю, яка синтезується конститутивними формами NO – синтаз. Але у великій кількості NO, яку синтезує індукована NO – синтаза, має токсичні властивості, що дозволяє йому в організмі як виконувати захисні функції (тобто знищувати пухлинні та бактеріальні клітини), так і викликати патологічні процеси, які індукують апоптоз тих або інших типів клітин [8].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абдрахманова Л. М., Фархутдинов У. Р., Фархутдинов Р. Р. Особенности экспрессии активных форм кислорода клетками крови у больных хроническим бронхитом // *Терапевт. арх.*-2001.-Т.73, №3.- С.45-48.
2. Белевский А. С. Глобальная инициатива по ХОБЛ – пересмотр 2003 г. // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.*- 2003.- №4.- С. 28-30.
3. Биофизические свойства конденсата выдыхаемого воздуха у шахтёров с хроническим обструктивным заболеванием лёгких / Токарев Г. Н., Сняченко О. В., Гринь В. К., Толстой В. А. // *Укр. пульмонол. журн.* – 2005.- №3.- С. 36-39.
4. Биохимические маркеры воспаления и обструкции бронхов / Кулакова Н. В., Невзорова В. А., Лукьянова П. Л., Гельцер Б. И. // *Клинич. медицина.* – 2000. –Т.78, №3.- С.36-39.
5. Бримкулов Н. Н., Винников Д. В. Особенности табачной зависимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких// *Пульмонология.* - 2003.- №3.- С. 20-24.
6. Ванин А. Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях // *Вестн. Рос. АМН.*-2000.-№ 4.-С.3-5.
7. Гипоксия и оксид азота / Малышев И. Ю., Монастырская Е. А, Смирин Б. В., Манухина Е. Б. // *Вестн. Рос. АМН.*- 2000.- № 4.-С.44-48.
8. Дмитренко Н. П., Кишко Т. О., Шандренко С. Г. О роли ксантинооксидазы в цитотоксическом действии нитратов и нитритов // *Укр. біохім. журн.* - 2001.- Т. 73, №6.- С. 113 -118.
9. Дмитренко Н. П., Холиан А. Роль взаимодействия путей метаболизма формальдегида и оксида азота в механизме их токсического действия. 2. Токсическое действие оксида азота // *Укр. біохім. журн.* - 2005.- Т. 77, №5.- С. 5-23.
10. Европа без табака: Материалы 47-й сессии Европейского регионального комитета. - Стамбул, 1997.- 47 с.
11. Мельникова О.В. Клинико-биохимическая характеристика хронического воспаления при профессиональном бронхите// *Медицина труда и пром. экология.* - 2003.- №2. - С. 35-38.
12. Невзорова В. А, Гельцер Б. И. Окись азота и геморегуляция легких // *Пульмонология.*- 1997.- № 2.- С.80-85.
13. Невзорова В. А, Зуга М. В., Гельцер Б. И. Роль окиси азота в регуляции легочных функций // *Терапевт. арх.* - 1997.- Т.69, № 3.- С.68-73.
14. Перцева Т. О., Мироненко О. В. Тютюнопаління як фактор формування дисфункції дихальних м'язів у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень // *Укр. пульмонол. журн.* - 2005.- №2.- С. 47-49.
15. Перцева Т. О., Павленко О. Б. Паління – чинник розвитку хронічних обструктивних захворювань легень // *Укр. пульмонол. журн.* - 2001.- №1 (31).- С. 68-70.
16. Пікас О. Б., Петренко В. І. Хронічний обструктивний бронхіт як наслідок куріння // *Одес. мед. журн.*-2005.-№5 (91).-С. 96-98.
17. Ремизова М. И. Роль оксида азота в норме и при патологии // *Вестн. службы крови России.* - 2000.- №2.-С.53-57.
18. Сидорова Л.Д., Логвиненко А. С. Табакокурение и неспецифические заболевания легких // *Терапевт. арх.* – 1990. – № 3. - С. 39-43.
19. Состояние мерцательного эпителия бронхов и мукоцилиарного транспорта при хроническом бронхите на фоне длительного курения / Касаткин Ю. Н., Иванов А. И., Вырецкова Н. Ю. и др. // *Клинич. медицина.* – 1991. - № 5. - С. 50-53.
20. Фещенко Ю. И. Новые подходы в лечении и диагностике хронического обструктивного бронхита // *Укр. пульмонол. журн.* -2003.-№2 (40).-С.7-13.
21. Фещенко Ю.И. Проблемы хронических об-

структивных заболеваний лёгких // Укр. пульмонол. журн. – 2002.- №1.- С. 5-10.

22. Фещенко Ю. І. Сучасні проблеми пульмонології // Укр. пульмонол. журн. – 1997.- №2.- С. 3-8.

23. Фещенко Ю. І. Хронічні обструктивні захворювання легень // Укр. пульмонол. журн. – 1997.- №1.- С. 5-9.

24. Фещенко Ю. И., Яшина Л. А., Горovenko Н. Г. Хронические обструктивные заболевания легких. – К.: Морион, 2001. – 80 с.

25. Хронический обструктивный бронхит: некоторые аспекты патогенеза и особенности клинического течения / Новоженев В. Г., Белоногов М. А., Теселкин Ю. О. и др. // Терапевт. арх. - 1996. - № 3. - С. 58-62.

26. Чучалин А. Г. Клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни лёгких. – М.: 2001.- С. 6-14.

27. Чучалин А. Г., Сахарова Г. М. Болезни легких курящего человека // Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. — М.: ЗАО Изд-во БИНОМ, 1998. – С. 338-365.

28. Шимановский Н. Л., Гуревич К. С. Роль оксида азота в механизмах действия лекарственных веществ // Междунар. мед. журн.-2000.-Т. 66, №1.- С.104-107.

29. Шмелёв Е. И. ХОБЛ: ключевые проблемы // Атмосфера. Пульмонология и аллергология.- 2003.- №2.- С. 5-9.

30. Шмелев Е.И. Хронический обструктивный бронхит. Хронические обструктивные болезни легких / Под ред. А. Г. Чучалина. - М.: ЗАО Изд-во БИНОМ, 1998.- 254с.

31. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide / Kharitonov S. A, Robbins R. A, Yates D. et al. // Am. J. Resp. Crit. Care. Med.-1995.-Vol.152, N 2.-P.609-612.

32. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide / Kharitonov S. A, O'Connor B. J., Evans D. J., Barnes P. J. // Am. J. Resp. Crit. Care. Med.-1995.-Vol.151, N 6.-P.1894-1899.

33. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Resp. Crit. Care. Med.-1995.-Vol. 152.- S.77-120.

34. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelium injury from nitric oxide and superoxide / Beckmann J. S., Beckmann T. W., Chen J. et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.-2000.-Vol.87.-P.1620-1624.

35. Cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects / Bristow J. D., Honoor A. G., Pickering T. G., Sleight P. // Cardiovasc. Res.-1999.-Vol. 3. – P.476-485.

36. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis / Kharitonov S. A., Wells A. U. O'Connor B. J. et al. // Am. J. Resp. Crit. Care. Med.-1995.-Vol. 151, N 6.-P.1889-1893.

37. Freeman B. Free radical chemistry of nitric oxide: Looking at the dark side // Chest.-1994.-Vol.105.-P.79-84.

38. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (JOLD).Global strategy for the diagnosis. Management and prevention of chronic obstructive lung disease. –NHLBJ/WHO workshop, 2001.

39. High expression of endothelial nitric oxide synthase in plexiform lesions of pulmonary hypertension / Mason N., Springall D., Burke M. et al. // J. Pathol. – 1998.-Vol. 185, N 3.-P.313-318.

40. Increased exhaled nitric oxide in active pulmonary tuberculosis due to inducible NO synthesis up regulation in alveolar macrophages / Wang C. M., Lin C. Y., Lin H. C., Yu C. T. // Eur. Resp. J. – 1998.-Vol.1.-P.809-815.

41. Kubes P. Nitric oxide: A modulator of cell-cell interactions in the microcirculation // Molecul. Biol. Intelligen. Unit.- University of Calgary.-1996.-P. 173.

42. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics / Peto R., Lopez A. D., Boreham J., Thun M. et al. // Lancet.-1992.-Vol. 339.-P. 1268-1278.

43. On behalf of the Task Force. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS) / Siafakas N. M., Vermeire P., Pride N.B. et al. // Eur. Resp. J.- 1995.- N 8.-P.1398-1420.

44. Postma D. S, Siafakas N. M. Management of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Resp. Monograph.-1998.-P.7.

45. Repine J. E. Oxidant-antioxidant imbalances// COPD: diagnosis and treatment / Eds. C L. A. van Herwarden et al. // Excerpter Medical. – 1996.– P. 40-44.

46. Robinson J. P. Phagocyte Function: a Guide for Research and Clinical Evaluation / Eds. J. P. Robinson, G. F. Babcock. – New York: Wiley - Liss. Inc, 1998. - P. 217-252.

47. Singh S., Evans T. W. Nitric oxide, the biological mediator of the decade: fact or fiction // Eur. Resp. J.-1997.-Vol.10.-P.699-707.

48. Vascular responsiveness to bradykinin and nitroglycerin in patients with obstructive sleep apnea syndrome / Duchna H. W., Moreno H, Robinson A et al. // J. Sleep. Res. -1997.- Vol.26.-P.464-470.

49. Yang B., Schlosser R. J., McCaffrey T. V. Signal transduction pathways in modulation of ciliary beat frequency by methacholine // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.-1997.-Vol.106.-P.230-236.



УДК 617.7-089.002.54

**В.П. Дідковський,
І.В. Шаргородська**

СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ СТВОРЕННЯ ОФТАЛЬМОХІРУРГІЧНОГО ІНСТРУМЕНТАРІЮ

*Кафедра інструментального виробництва,
НТУУ «КПІ»
кафедра офтальмології,
НМАПО ім.П.Л.Шурика
м.Київ*

Ключові слова: хірургічний
офтальмологічний
інструментарій, алмазний ніж,
клин, кут заточки

Key words: surgical ophthalmologic
tools, diamond knife, wedge,
sharpening angle

Резюме. Представлены анализ проблемы создания и перспективы развития современного офтальмологического хирургического инструментария. Приведены современные требования к качеству изготовления инструментов в офтальмохирургии и оценка соответствия материалов, которые применяются на современном этапе. Показаны основные направления развития современной офтальмохирургии и пути использования офтальмологического инструментария в соответствии с последними научными достижениями в области науки и техники. Установлены основные области применения безупречно острых и хорошо отточенных инструментов на высоком профессиональном уровне соответственно стандартам лечения. Отмечены актуальность проблемы и необходимость дальнейшего развития современных технологий изготовления офтальмологических хирургических инструментов.

Summary. Analysis and prospects in development of modern surgical ophthalmologic tools were carried out. Modern demands to the quality of surgical ophthalmologic tools and evaluation of accordance of the materials which are used at modern stage are given. The modern trends of development of modern ophthalmologic surgical tools in accordance with the latest scientific achievements are shown. There were established the main fields of usage of blameless keen and good sharp-cut tools at a high professional level according to the treatment standards. Actuality of a problem and need of a further development of modern technologies of ophthalmologic surgical tools production is noted.

Важливу роль у підвищенні якості лікування відіграє якість хірургічного інструментарію. Останні десятиріччя позначені певним прогресом в офтальмології і особливо в офтальмохірургії. Складність сучасної офтальмохірургії, бажання провести оперативне втручання з мінімальною травмою для пацієнта та найкращим косметичним результатом вимагають від хірургів підвищення вимог до якості хірургічного інструментарію. Підвищення якості ріжучого інструменту, стабільність його ріжучих властивостей мають велике значення для отримання позитивного результату операції. Оперування бездоганно гострими та добре заточеними інструментами дає офтальмохірургу незаперечні переваги: можливість робити тонкі операції, які через недостатньо гострий інструмент просто нездійсненні; зменшити болючість при розрізах; досягти кращого прилягання рівно розрізаних країв рани та більш швидкого загоювання [1, 8, 10]. На стійкість, точність та надійність ріжучого інструменту значною мірою впливає технологія його виготовлення. Від якості ріжучих та ко-

лючих офтальмохірургічних інструментів значною мірою залежить правильне та бездоганне виконання хірургічної операції, а отже, і життя людини. Неякісне виготовлення, неправильне зберігання та експлуатація, технологічно невірне заточування інструменту призводять до зниження його довговічності, погіршують точність та якість операцій і в кінцевому результаті призводять до зниження якості лікування та підвищення рівня захворюваності та інвалідності населення України.

Час від часу багатьом лікарям-офтальмологам доводиться відчувати нагальну потребу в гострих, бездоганних хірургічних інструментах. В наш час на ринку сучасної медичної техніки все більше з'являється нових компаній, що починають займатися виготовленням мікрохірургічного офтальмологічного інструментарію. Більша частина цих інструментів – це одноразові стерильні інструменти, яким властиві високі ріжучі та колючі якості. Проте вартість цих інструментів досить висока, тому далеко не кожна лікарня, а тим більше не кожен лікар може доз-

волити собі купувати їх. Навіть центральні міські офтальмологічні лікарні не завжди забезпечені інструментами з належною якістю заточування. А що вже казати про районні та обласні клінічні лікарні, які мають великі проблеми щодо забезпечення багаторазовим хірургічним інструментарієм і належної його експлуатації та якісного відновлення.

Дуже складно знайти кваліфікованого майстра, який візьметься заточувати мікрохірургічні офтальмологічні інструменти, оскільки, як правило, майстер, що займається заточуванням, не знає, які специфічні вимоги висувають до данного медичного інструменту, оскільки сам він з ним не працює. Здебільшого майстрам бракує професійності, що доволі часто призводить до порушення технологій, від чого дрібні офтальмологічні інструменти не лише швидко втрачають свої властивості, але й стають повністю непридатними. Невірно заточений або тупий інструмент може бути причиною загибелі ока навіть у руках достатньо досвідченого хірурга.

У зв'язку з цим лікарі-офтальмологи, а особливо хірургічні медичні сестри повинні повною мірою володіти технікою стерилізації, особливостями нагляду за станом та заточуванням ріжучих інструментів. Це дозволить зберегти багаточисельний і дорогий інвентар та дасть можливість використовувати найкращі та дорогі інструменти протягом багатьох років. Ці знання також можуть знадобитися в екстремальних умовах, а також під час роботи популярних в теперішній час виїзних хірургічних бригад [1, 8].

Для того, щоб забезпечити правильність заточування інструментів, необхідно, перш за все, мати сучасне уявлення про матеріал, з якого вони виготовлені, а також про властивості точильних каменів, на яких ці інструменти заострюються. Виняткове значення при виготовленні хірургічних інструментів має правильний вибір матеріалу та відповідна його обробка. Якісний матеріал повинен поєднувати в собі високу твердість і пластичність, при цьому він має бути крихким. За цих вимог матеріал має бути бездоганно однорідним та дрібнозернистим в межах усього інструменту.

Але за цих якостей він повинен добре заточуватися і довго зберігати гостроту леза. Ножі, які виготовлені з неякісного матеріалу, не можуть бути добре заточені. Якщо матеріал грубозернистий та доволі твердий, він дуже важко заточується і є дуже крихким. Ножі з дуже м'якого матеріалу під час заточування утворюють легко гнучке м'яке лезо, що повільно рухається по точильному каменю боковою по-

верхнею та через невисоку твердість досить легко тупиться та втрачає траєкторію різку. Поліпшити якість матеріалу вже готового ріжучого інструменту дуже складно, тому більш дорогі за своєю формою, розмірами та ріжучими властивостями інструменти повинні відточуватися особливо ретельно.

Виготовлення ріжучого хірургічного інструментарію з легованої сталі (нержавіючої) поки що не знайшло широкого розповсюдження. Ножі із нержавіючої сталі мають недостатні ріжучі властивості. Це зумовлено тим, що присадка до сталі значної кількості інших елементів металів, хрому або нікелю, при обов'язковому зниженні кількості вуглероду робить лезо ножа із нержавіючої сталі дуже нестійким при різанні. Такі ножі швидко зношуються, погано та важко заточуються. Це особливо помітно на спеціальних бритвах та ріжучих інструментах, що використовуються для мікрохірургічних офтальмологічних операцій [7, 8, 9].

Щоб запобігти корозії сталевих інструментів, їх електролітичним способом покривають тонким захисним шаром нікелю. Крім того, багато сталевих та нікельованих інструментів покривають додатково тонким шаром твердого та хімічно стійкого хрому. Хромовані хірургічні інструменти зберігаються довше, ніж нікельовані. Інструменти з нержавіючої сталі лише поліруються. Нікельовані або хромовані ножі не можуть бути достатньо гострими, якщо їх покриття починають використовувати без додаткової заточки та правки, оскільки найтонше лезо при покритті його шаром нікелю або хрому в гальванічній ванні стає товщим та притупляється. Під час додаткової заточки та правки лезо ножа втрачає з обох сторін ріжучої кромки захисний шар нікелю або хрому. Таким чином, ріжуча частина інструменту при цьому не буде мати захисного антикорозійного шару [2, 5, 11].

Ці обставини повинні бути причиною турботи співробітників операційної при запобіганні корозії леза під час кип'ятіння інструментів та знаходженні їх на повітрі у вологому стані. Стальні інструменти під час кип'ятіння іржавіють значно менше, ніж під час знаходження їх у вологому стані на інструментальному столі під впливом кисню атмосферного повітря.

Цікавим сучасним напрямком виступає методика нанесення на хірургічний інструментарій шару карбідів тугоплавких матеріалів. Широку перспективу має методика зміцнення ріжучої кромки спеціального інструменту імпульсними лазерними установками [1, 2, 4].

Широкий асортимент хірургічних інструмен-

тів виготовляють з титану. Вдале поєднання високої питомої міцності, достатньої технологічності, малої, в порівнянні із сталлями, щільності, з високою корозійною стійкістю та вагою титанових сплавів надають їм вищі медичні якості в порівнянні з нержавіючою сталлю. Різноманітність існуючих титанових сплавів дозволяє спеціалістам та розробникам у галузі медичної техніки вибирати матеріали та форми, які пристосовані до потреб даної сфери використання. Найбільша доцільність застосування сплавів титану для виготовлення хірургічних імплантів, мікроінструментів, а також наборів мікрохірургічних інструментів - у комбінації з нержавіючими сталлями. Легкість металу позитивно впливає на зниження втомленості хірурга. Часто інструменти підлягають анодуванню з метою створення невіддзеркалюючої поверхні, яка набуває особливого значення в мікрохірургії ока. Титанові інструменти витримують повторну стерилізацію без шкоди для якості леза або поверхні, стійкості до корозії або міцності. Титан не намагнічується, тому не становить загрози для невеликих та чутливих вживлених електронних приладів [3, 4, 8].

Останнім часом для вирішення проблеми підвищення якості, надійності, терміну роботи та підвищення функційних властивостей медичних інструментів значну роль відіграє застосування нових перспективних матеріалів, що характеризуються підвищеною міцністю, твердістю, зносостійкістю, а головне, корозійною стійкістю. Створюють спеціальні корозійностійкі сплави на основі титану з підвищеною міцністю та твердістю шляхом комплексного його легування нікелем, хромом, кремнієм та германієм [3, 4, 6].

Все більше застосування знаходить виробництво прецизійного алмазного інструменту, що засновано на поєднанні вискоєфективних технологій вирощування монокристалів алмазу на безпресових апаратах типу «Барс» та його термохімічної обробки каталітичною газифікацією при температурах 600-1300°C. Маса алмазу, що обробляється, становить від 0,02 до 0,50 карат у залежності від виду інструменту [8].

Алмази можуть бути оброблені за будь-якими кристалографічними напрямками, що забезпечує високу якість виготовлення офтальмологічних мікрохірургічних алмазних ножів, радіусних токарних резців та інших видів інструменту, що важко досягається звичайними механічними засобами. Алмазний інструмент потрібен для отримання ультратонких зрізів, особливо в хірургії катаракти та рефракційній хірургії [1, 6, 8].

Дуже серйозною проблемою є знезараження очних ріжучих та колючих інструментів, оскільки ці дрібні за розмірами інструменти не можна багаторазово ремонтувати шляхом повторного полірування та заточування. Тому поява іржі призводить до їх повної непридатності. Якщо оцінювати засоби стерилізації ріжучого офтальмологічного хірургічного інструментарію, можна прийти до висновку, що найбільш надійним засобом стерилізації є стерилізація сухим повітрям, нагрітим до 170°C, що абсолютно гарантує ріжучі інструменти від заіржавлення. Але цей засіб стерилізації більш тривалий, потребує наявності спеціальних шаф із терморегулятором та термовимірювальними приладами. Для цього також треба мати спеціальні металеві коробки з гніздами, що повністю відповідають формі офтальмологічних інструментів. У зв'язку з цим такі засоби можливо застосовувати лише в спеціальних добре оснащених операційних.

Треба пам'ятати, що занурення ріжучих інструментів у спирт не гарантує їх повної стерилізації, тому цей спосіб може бути використано лише у випадках, якщо інструменти не контактували з гноєм. Крім того, інструменти повинні бути добре нікельовані і не мати іржі та корозії. Обпалювання ріжучих та колючих хірургічних офтальмологічних інструментів у полум'ї неприпустимо, тому що при цьому відбувається відпуск сталі і вона втрачає своє загартування, твердість. Тільки голки з платини або зі спеціальних стійких до окиснення та не зазнаючих відпуску металів можуть бути простерилізованими шляхом нагрівання у полум'ї пальника.

Саме тому при виготовленні хірургічних офтальмологічних інструментів треба додержуватися вимог, що полегшують їх знезараження. З'єднувальні частини складних ріжучих інструментів, а також зажимів голкотримачів, повікорозширювачів та інших створюються шляхом розробки конструкцій із замками, які легко розмикаються без гвинтів, що значно спрощує розборку та очищення цих інструментів.

Таким чином, найбільш перспективними напрямками є розробка та випуск сучасних одноразових стерильних хірургічних офтальмологічних інструментів, що характеризуються високими ріжучими та колючими якостями.

Останніми роками спостерігається значний поступ у розвитку офтальмології і особливо офтальмохірургії. Практично всі операції на очному яблуці почали проводити під мікроскопом. Незаперечні переваги, які дає використання в офтальмохірургії офтальмоскопів, потребують створення нових моделей складних офтальмо-

логічних хірургічних інструментів, без яких виконання сучасних оперативних втручань практично неможливе. Особливо великі зміни сталися в хірургічному лікуванні катаракти та глаукоми, найбільш складних захворювань, які стоять на першому місці серед причин інвалідності та сліпоти як серед населення України, так і в світі.

Це стосується як техніки операцій, так і показань до їх виконання, що значно розширилися. Крім того, зросли вимоги до результату операцій. Можна без перебільшення сказати, що сучасна екстракція катаракти залишається однією із найсерйозніших порожнинних операцій в офтальмології. Стрімке збільшення офтальмохірургічної техніки потребує створення принципово нових моделей інструментів. Західна медична промисловість останнім часом досягла серйозних успіхів у конструюванні та виготовленні очного хірургічного інструментарію.

Розроблені сучасні набори інструментів для різних видів операцій в очній хірургії, які відрізняються високою якістю матеріалу, легкістю та бездоганною гостротою.

ПІДСУМОК

Таким чином, залишається лише сподіватися на те, що вітчизняні виробники звернуть увагу на актуальність і нагальність проблеми та проведуть свої дослідження в напрямку створення нових технологій, матеріалів для виготовлення інструментів, розроблятимуть нові типи хірургічного офтальмологічного інструментарію. Українська сучасна мікрохірургія ока вже в наш час дає якісно нові можливості та виходить на світовий рівень надання офтальмологічної допомоги, і є підстави думати, що в майбутньому, завдяки підтримці української науки та техніки, вона забезпечить більш високий рівень всієї очної хірургії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горбань А.И., Джалишвили О.А. Микрохирургия глаза. Ошибки и осложнения. – Санкт-Петербург: Медицина, 2003. – 235с.
2. Дашевский Е.М., Калафатова Л.П. Компьютерное моделирование процесса разрушения образца при алмазном шлифовании // Резание и инструмент в технологических системах. – Харьков: ХГПУ, 1997. – Вып. 51. – С. 83-85.
3. Калафатова Л.П. Диагностика дефектности обработанной поверхности технических металлов // Прогрессивные технологии и системы машиностроения: Собрание науч. тр. / Донецк. гос. техн. ун-т. – Донецк, 1997. – Вып. 4. – С.66-74.
4. Кашук В.А., Мелехин Д.А., Бармин Б.П. Справочник заточника. - М.: Машиностроение, 1992. - 232с.
5. Контроль наличия и характера остаточных напряжений при производстве ультрапрецизионных полимерных оптических изделий / Валкер Д.Д., Путьик К.Е., Никсон Г., Лавриненко С.Н. // Резание и ин-

- струмент в технологических системах. – Харьков: ХГПУ, 2000, – Вып. 57. – С. 24-28.
6. Лавриненко С.Н. Исследование и моделирование режущей кромки прецизионных алмазных инструментов // Резание и инструмент в технологических системах. – Харьков: ХГПУ, 2000. – Вып. 56. – С. 117-120.
7. Металорізальні інструменти / Родин П.Р., Бугай Ю.М., Равська Н.С., Дідковський В.П. та ін. – Т. 1. – К.: Вид-во НМК Вищої освіти, 1992. – 555с.
8. Плитас П.С. Уход за медицинским инструментарием. – К.: Здоровье, 1992. – 92с.
9. Сенчишин В.Г., Верезуб Н.В., Лавриненко С.Н. Технология производства полимерных оптических изделий. – К.: Техніка, 1992. – 79с.
10. Сергиенко Н.М. Офтальмологическая оптика. – К.: Здоровье, 1991. – 144с.
11. Технология изготовления режущего инструмента / Барсов А.И., Иванов А.В., Кладова К.И. и др. – М.: Машиностроение, 2002. -136 с.



УДК 618.19-006-055.1-08

Є.С. Готько

ЛІКУВАННЯ РАННІХ СТАДІЙ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ У ЧОЛОВІКІВ

Ужгородський національний університет
кафедра хірургічних дисциплін

Ключові слова: рак грудної залози у чоловіків, стандарти лікування, лікування раку грудної залози у чоловіків

Key words: male breast cancer, treatment standards, treatment of male breast cancer

Резюме. На сьогоднішній момент нет единого взгляда на проблему терапии рака мужской молочной железы. Цель исследования – определение наиболее эффективных алгоритмов лечения рака молочной железы у мужчин и разработка стандартов лечения этого заболевания. В исследование включено 168 больных раком молочной железы мужчин за период с 1946 по 2000 год. В результате анализа материала предложено оптимальный алгоритм лечения 2 – 3 стадий рака молочной железы у мужчин: радикальная мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц, дополненная лучевой терапией и химиотерапией. Применение у больных с положительными рецепторами эстрогена в опухоли антиэстрогенов не улучшает выживаемости, продолжительности безметастатического и безрецидивного периодов. Больным с первой стадией заболевания лучевая терапия не показана. Вопрос целесообразности приема антиэстрогенов подлежит дальнейшему изучению.

Summary. For today there is no uniform sight on the problem of therapy of breast cancer in men. The purpose of the research is definition of the most effective algorithms of treatment of male breast cancer and development of treatment standards of this disease. 168 patients with breast cancer are included in research for the period from 1946 to 2000. As a result of the analysis of material it is offered optimum treatment algorithm of 2 – 3 stages of breast cancer in men: radical mastectomy with preservation of both pectoral muscles, supplemented by radiation therapy and chemotherapy. Application in patients with positive receptors of estrogen in a tumour antiestrogen agents does not improve survival rate and disease-free period. In case of the first stage of disease radiation therapy is not indicated. The question of expediency of treatment with antiestrogens is subject to the further study.

На сьогодні немає єдиного погляду на проблему терапії раку чоловічої грудної залози. Як зазначають дослідники [7, 8], принципи лікування раку грудної залози у чоловіків дотепер базуються на знаннях, отриманих у процесі лікування жінок із аналогічною патологією. Причинами такого стану справ є рідкісність цієї нозологічної форми у чоловіків, зміни в підходах діагностики й лікування, що відбуваються в процесі тривалого набору взятих для обстеження хворих, великий відрізок часу, необхідний для набору достатньої для аналізу кількості пацієнтів [12]. Усе це, на думку авторів, у кінцевому результаті ускладнює проспективне вивчення досліджуваного нами захворювання. Однак отримана в ході аналізу ретроспективного матеріалу, який стосується різноманітних аспектів такого рідкісного захворювання, інформація таки дозволяє зробити певні висновки, які необхідні для більш ефективного лікування раку грудної залози у чоловіків.

Хірургічне лікування. На початкових стадіях хвороби, під час першого етапу лікування основним методом вважається хірургічний [8, 29, 38]. Оперативне лікування раку грудної залози у чоловіків у процесі набуття знань про закономірності прогресії цього захворювання зазнало ряду змін. Як правило, виконуються різні види оперативних втручань – від секторальних резекцій до радикальних мастектомій за Холстедом-Майером. На сьогоднішній день чимало фахівців віддають перевагу виконанню органозберігаючих операцій [13, 18, 33], у той час як інші – радикальним мастектоміям [6, 17, 25]. Залишається не до кінця з'ясованим і питання виконання пахвової лімфаденектомії у хворих чоловіків із ранньою стадією раку грудної залози. Значна кількість авторів обстоює думку щодо обов'язкового виконання аксиллярної лімфодисекції. Водночас не менша кількість дослідників вимагає чіткого обґрунтування її доцільності. Недостатньо з'ясованим залишається також пи-

тання кореляції між частотою виникнення локальних і локально-регіонарних рецидивів пухлини з видом виконаного оперативного втручання.

Променева терапія. Доцільність променевої терапії у чоловіків, хворих на початкові стадії раку грудної залози, у літературі дискутується доволі інтенсивно. Одні автори застосовують її для 5 – 20% хворих [10, 11, 18, 22, 29], інші ставлять показання щодо променевої терапії більш широко й проводять її 60 – 80% пацієнтів із I – II стадіями захворювання [1, 2, 3, 15, 17, 19, 28, 31, 32]. Як правило, променева терапія застосовується після хірургічного лікування. Єдиної думки стосовно значення променевого методу лікування в післяопераційному періоді у хворих на рак грудної залози чоловіків немає до цього часу. Вплив післяопераційного опромінення на виживання хворих ряд дослідників піддає сумніву. Одні автори стверджують, що променева терапія для хворих на рак грудної залози чоловіків не призводить до покращання виживання й не впливає на частоту виникнення місцевих рецидивів пухлини [16, 19]. Водночас інші статистично обґрунтовано доводять протилежне [15, 20]. Згода панує лише стосовно того, що за допомогою однієї лише променевої терапії в післяопераційному періоді неможливо досягти лікувального ефекту [15, 16, 19, 20]. Найбільше потенційне значення променева терапія набуває у хворих із високим ризиком виникнення локально-регіонарного рецидиву захворювання [12].

Медикаментозна ад'ювантна терапія. Хіміотерапія та гормонотерапія раку грудної залози у чоловіків цілком базується на найбільш виправданих у відношенні ефективності принципах лікування раку грудної залози у жінок. На сьогодні немає контрольованих клінічних випробувань ефективності того чи іншого режиму хіміотерапії та гормонотерапії цього злоякісного новоутворення, які підтверджують необхідність застосування його у чоловіків. Хоча, за твердженням окремих фахівців, у недалекому майбутньому очікується публікація таких результатів [12].

Хіміотерапія. Що стосується початкових стадій цього захворювання, то в плані ад'ювантного лікування застосовується поліхіміотерапія, яка включає циклофосфан, метотрексат і 5-фторурацил (5-FU) або ж циклофосфан, доксорубіцин, 5-фторурацил (5-FU) [4, 5, 6, 14, 24, 30].

Гормонотерапія. За спостереженнями багатьох науковців [6, 11, 21, 25], прийом чоловіками із раком грудної залози антиестрогенів цілком

себе виправдав. Дослідники обґрунтовують доцільність включення тамоксифену в схему лікування чоловічого раку грудної залози, оскільки більшість пухлин грудних залоз у хворих мають позитивні рецептори естрогенів і прогестерону [8].

Метою цього дослідження є визначення найефективніших алгоритмів лікування раку грудної залози у чоловіків і розробка стандартів лікування цього захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження включено 168 хворих на рак грудної залози чоловіків за період із 1946 до 2000 року, які отримували лікування в Закарпатському обласному онкологічному клінічному диспансері, Інституті онкології АМН України та Онкологічному науковому центрі ім. академіка М.М.Блохіна Російської АМН. У всіх хворих діагноз підтверджено гістологічно. Середній вік пацієнтів становив $56,1 \pm 11,2$ року. Наймолодшому хворому виповнилося 19 років, найстаршому – 82 роки. Стосовно стадійності захворювання хворі на рак грудної залози чоловіки розподілилися наступним чином (таблиця 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих на рак грудної залози чоловіків з урахуванням стадії захворювання

Стадія	Кількість хворих	%
0	2	1,19
1	22	13,10
2a	26	15,48
2b	26	15,48
3a	10	5,95
3b	43	25,60
4	27	16,07
Невідомо	12	7,14
Загалом	168	100%

Зі 168 хворих різноманітні види оперативного лікування отримали 143 (85,12%) пацієнти. При цьому виконувалися наступні оперативні втручання (таблиця 2). Променева терапія проведена 82 (48,81%) хворим. Як видно з таблиці 3, питома вага пацієнтів, які отримували променеву терапію, збільшувалася прямо пропорційно зростанню стадії процесу. У хворих із четвертою стадією захворювання променева терапія проводилася переважно з паліативною метою. Після-

операційна променева терапія звичайно призначалася через 10 – 12 днів після радикального оперативного втручання й проводилася методом стандартного фракціонування дози. Сумарна вогнищева доза на зони регіонарного метастазування становила 45 Гр, на ділянку після-операційного рубця – 55 – 60 Гр. Хіміотерапія була проведена 104 пацієнтам, що становило 61,90% від загальної їх кількості. Питома вага пацієнтів, так само, як і у випадку з променевою терапією, збільшувалася прямо пропорційно зростанню стадійності злоякісного процесу (таблиця 4). Групи пацієнтів із 1 – 3 стадіями раку грудної залози формувалися відповідно до проведених їм режимів ад'ювантної хіміотерапії. Для зручності статистичної обробки було сформовано групи пацієнтів із наступними режимами поліхіміотерапії (табл. 5). Що стосується гормонотерапії, то вона була застосована у 75 хворих на рак грудної залози чоловіків, а це 44,64% від загальної кількості пацієнтів. Використовувалося декілька видів гормонотерапії: 1) глюкокортикоїди (кортизон, преднізон, преднізолон); 2) антиестрогени (тамоксифен, тореміфен та інші); 3) нестероїдні препарати з естрогенною активністю (НПЕА; сінестролю); 4) інша гормонотерапія. Що ж до постадійного розподілу хворих за видами гормонального лікування, то воно було наступним (табл. 6). У 75% хворих на рак грудної залози чоловіків виявлялися естроген-рецептор-позитивні та в 44% – прогестерон-рецептор-позитивні пухлини. У дослідженні зроблено спробу вивчити вплив прийому анти-

естрогенів на виживання, тривалість безметастазного та безрецидивного періодів у хворих із різним рецепторним статусом пухлин (ER+ і ER-, PR+ і PR-). Хворих із відомим рецепторним статусом пухлин було розподілено на групи відповідно до наявності чи відсутності в програмі лікування антиестрогенів (табл. 7).

Таблиця 2

Розподіл хворих на рак грудної залози чоловіків залежно від виду перенесеного оперативного втручання

Вид операції	Кількість хворих	%
Радикальна мастектомія за Холстедом-Майсром	31	21,68
Радикальна мастектомія за Пейті	65	45,45
Радикальна мастектомія зі збереженням обох грудних м'язів	29	20,28
Мастектомія	5	3,50
Секторальна резекція	5	3,50
Паліативна резекція пухлини	6	4,19
Вид операції невідомий	2	1,40
Загалом	143	100

Ефективність різноманітних видів лікування та їх комбінацій оцінювалася за найбільш показовими критеріями – тривалістю життя хворих, тривалістю безрецидивного періоду та тривалістю безметастазного періоду.

Таблиця 3

Розподіл хворих на рак грудної залози чоловіків залежно від стадії захворювання та проведення променевої терапії (ПТ)*

	0 стадія		I стадія		II стадія		III стадія		IV стадія	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
ПТ +	0	0	5	22,73	22	41,51	37	69,81	10	37,04
ПТ –	2	100	17	77,27	31	58,49	16	30,19	17	62,96
Загалом	2	100	22	100	53	100	53	100	27	100

Примітки: * – до таблиці не внесено пацієнтів, стадія процесу в котрих не встановлена, ПТ+ – променева терапія проводилася, ПТ– – променева терапія не проводилася

Статистична обробка матеріалу виконувалася за допомогою прикладної програми STATISTICA, версія 7.0, '2004 Edition компанії StatSoft, Inc. Для дослідження кумулятивної тривалості життя застосовувалися методи survival analysis (аналіз виживаності). Зокрема, за двофакторного аналізу використовувався LogRank (Mantel-Haenszel) тест, за багатфакторного ана-

лізу – Gehan's Wilcoxon тест із побудовою графіків за Kaplan-Meier. Крім того, багатфакторний аналіз проводився методом Cox regression. В інших випадках застосовувалися дисперсійний, регресійний і кореляційний аналізи (у випадку, якщо немає необхідності враховувати цензурованість даних), зокрема, методи χ^2 , метод Стьюдента й побудова графіків лінійної

регресії з перевіркою достовірності щодо відмінностей у кореляції факторів.

Таблиця 4

Розподіл хворих на рак грудної залози чоловіків згідно зі стадією захворювання та проведенням хіміотерапії (ХТ)*

Стадія	ХТ +	%	ХТ -	%
1	10	45,45	12	54,55
2	32	61,54	20	38,46
3	38	71,70	15	28,30
4	21	77,78	6	22,22
Загалом	101	65,58	53	34,42

Примітки: * – до таблиці не введено пацієнтів, стадія процесу в котрих не була встановлена, ХТ+ – хіміотерапія проводилася, ХТ- – хіміотерапія не проводилася

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Хірургічне лікування. При порівнянні тривалості життя хворих на рак грудної залози чоловіків залежно від виду виконаного оперативного лікування отримано наступну картину. В таблиці 8 представлена тривалість життя всіх груп хворих, згідно з тим чи іншим видом оперативного лікування ($p = 0,01$). На підставі порівняння виживаності пацієнтів, яким було виконано різні типи оперативних втручань, між собою попарно виявлено наступні закономірності. Відмінності є статистично значущими між групою хворих, яким було виконано радикальну мастектомію за Холстедом-Майером, і групою пацієнтів, котрим виконувалася радикальна мастектомія за Пейті ($p = 0,025$ Cox's F Test). При цьому кращі показники виживання отримано в групі хворих, яким було виконано радикальну мастектомію за Пейті. Крім того, хворі, які пе-

ренесли радикальну мастектомію зі збереженням обох грудних м'язів, мали вищі шанси прожити 5 і 10 років порівняно з пацієнтами, котрим було виконано радикальну мастектомію за Холстедом-Майером і тільки мастектомію без лімфаденектомії. Якщо піддати аналізу групи хворих, які є порівнюваними за кількістю пацієнтів, – тих, котрі перенесли радикальну мастектомію за Холстедом-Майером, за Пейті та зі збереженням обох грудних м'язів, – то щонайменше можна констатувати той факт, що різниці виживаності між цими групами немає.

Таблиця 5

Розподіл хворих на рак грудної залози чоловіків залежно від виду проведеної хіміотерапії

Режим хіміотерапії	Кількість хворих	%
CMF	23	22,12
Схеми з антрациклінами	13	12,50
Комбінація різних режимів	2	1,92
З тіофосфамідом	56	53,84
Інші*	5	4,81
Режим невідомий	5	4,81
Загалом	104	100

Примітки: * – у 2 хворих монохіміотерапія 5-фторурацилом і по одному хворому – монохіміотерапія біофосфамідом, циклофосфамідом і блеомицином

При вивченні безметастазної та безрецидивної виживаності статистичної достовірності при порівнянні груп із різними видами оперативних втручань не отримано. Проте слід звернути увагу на частоту рецидивування пухлини та генералізації процесу залежно від виду виконаного оперативного втручання (табл. 9).

Таблиця 6

Розподіл хворих на рак грудної залози чоловіків згідно з видом гормонального лікування й стадією захворювання

Вид гормонотерапії	Стадія 1	Стадія 2	Стадія 3	Стадія 4
Глюкокортикоїди	–	11 (52,38%)	9 (28,13%)	14 (73,68%)
Антиестрогени	2 (66,67%)	7 (33,33%)	18 (56,25%)	2 (10,53%)
НПЕА	1 (33,33%)	1 (4,776%)	2 (6,25%)	1 (5,26%)
Інша	–	2 (9,52%)	3 (9,37%)	2 (10,53%)
Загалом	3 (100%)	21 (100%)	32 (100%)	19 (100%)

Примітки: * – четверо хворих отримали енантон-депо, двоє – мамоміт (аміноглутетимід) у сполученні з глюкокортикоїдами, один – мамоміт + тамоксифен + глюкокортикоїди, НПЕА – нестероїдні препарати з естрогенною активністю

Променева терапія. При аналізі її впливу на тривалість життя пацієнтів із 1 – 3 стадіями захворювання виявлено, що зазначений вид лікування статистично достовірно підвищує виживаність хворих на рак грудної залози чоловіків (табл. 10). Такою є загальна картина щодо всіх хворих із 1 – 3 стадіями захворювання. При порівнянні виживаності хворих із різними стадіями захворювання попарно отримано наступні результати. Статистично достовірним є факт підвищення виживаності хворих на рак грудної залози чоловіків із 2-ю та 3-ю стадіями захворювання, яким було проведено променеву терапію ($p = 0,01$ і $p = 0,03$ відповідно). У хворих із 1-ю стадією захворювання цієї закономірності не виявлено.

Розглядаючи вплив опромінення на частоту рецидивування пухлини, можна констатувати, що майже втричі більша кількість рецидивів у групі хворих, котрим променева терапія не проводилася (табл. 11). Результати вивчення впливу променевої терапії на тривалість безметастазного періоду у хворих на рак грудної

залози чоловіків представлено в таблиці 12. Як бачимо, за даними цієї таблиці, тенденція до покращення безметастазного виживання хворих на рак грудної залози чоловіків, у яких застосовувалася променева терапія, простежується доволі чітко. Однак підтвердити це положення вдалося лише в об'єднаній групі хворих із 1 – 3 стадіями процесу ($p = 0,004$ Log-Rank Test).

Таблиця 7

Розподіл чоловіків із 1 – 3 стадіями раку грудної залози залежно від наявності чи відсутності в програмі лікування антиестрогенів

	Антиестрогени застосовувалися		Антиестрогени не застосовувалися	
	N	%	N	%
EP +	23	58,97	16	41,03
EP –	4	28,57	10	71,43

Примітки: EP+ - естроген-рецепторний статус позитивний, EP- - естроген-рецепторний статус негативний

Таблиця 8

Кумулятивна виживаність хворих на рак грудної залози чоловіків відповідно до виду проведеного оперативного втручання

Вид операції	5-річне виживання (%)	10-річне виживання (%)
РМЕ за Холстедом-Майсром	50,34 ± 23,92	33,17 ± 7,80
РМЕ за Пейті	65,28 ± 17,83	48,39 ± 19,73
РМЕ зі збереженням обох грудних м'язів	65,41 ± 19,93	58,41 ± 20,03
Мастектомія	40,05 ± 14,29	20,63 ± 10,94
Секторальна резекція	100	38,49 ± 11,38

Примітки: РМЕ – радикальна мастектомія

Хіміотерапія. При порівнянні кожної з груп хворих із 1-ю, 2-ю та 3-ю стадіями раку грудної залози за ознакою наявності в програмі лікування хіміотерапії не отримано статистично значущої різниці у виживаності, тривалості безрецидивного та безметастазного періодів. Результати виживаності хворих залежно від виду проведеної хіміотерапії представлені в таблиці 13. Достовірного впливу будь-якої схеми хіміоте-

рапії на тривалість життя чоловіків із раком грудної залози не виявлено (в усіх випадках $p > 0,05$). Крім того, ні один режим хіміотерапії не вплинув на тривалість безметастазного та безрецидивного періодів. Таким чином, не було виявлено переваг жодного з перерахованих видів хіміотерапії при застосуванні як ад'ювантного лікування раку грудної залози у чоловіків.

Таблиця 9

Частота місцевих рецидивів та генералізацій процесу у хворих на рак грудної залози чоловіків відповідно до виду оперативного втручання

Вид операції	Рецидиви пухлини (%)	Генералізація процесу (%)
РМЕ за Холстедом-Майсром	7,69	62,96
РМЕ за Пейті	5,08	42,86
РМЕ зі збереженням обох грудних м'язів	4,0	27,59
Мастектомія	0	66,67
Секторальна резекція	40,0	20,0
Загалом	6,72	42,19

Гормонотерапія. При аналізі виживання, частоти рецидивування та віддаленого метастазування в групах хворих із різним естроген- і прогестерон-рецепторним статусом, які приймали і не приймали антиестрогени, статистично значущої різниці не отримано. Іншими словами, прийом антиестрогенів не впливав на показники тривалості життя, безрецидивного та безметастазного періодів ні у хворих із позитивними, ні у хворих із негативними рецепторами естрогенів на поверхні клітин пухлини при 1 – 3 стадіях раку грудної залози у чоловіків. Також не знайдено статистично достовірних відмінностей у виживанні хворих, котрі отримували той чи інший вид гормонотерапії. Якщо не брати до уваги нечисленні 3-ю й 4-у групи (із застосуванням НПЕА та іншої гормонотерапії), то в ході порівняння і тривалості життя, і частоти рецидивування та віддаленого метастазування між пацієнтами, котрі отримували в плані гормонотерапії глюкокортикоїди й антиестрогени, статистично значущих відмінностей немає.

Таблиця 10

Виживаність хворих на рак грудної залози чоловіків із 1 – 3 стадіями залежно від наявності в програмі лікування променевої терапії

Наявність в програмі лікування променевої терапії	5-річне виживання (%)	10-річне виживання (%)
Променева терапія проводилася	82,26 ± 12,67	74,22 ± 21,98
Променева терапія не проводилася	46,45 ± 19,09	29,49 ± 12,87

Багатофакторний аналіз. У ході багатофакторного аналізу впливу методів лікування на виживаність хворих із раком грудної залози чоловіків методом Cox regression виявлено певні закономірності. Зокрема, найвагомішим методом лікування, який впливає на тривалість життя хворих на ранній стадії раку грудної залози чоловіків, виявилася променева терапія (табл. 14).

Таблиця 11

Рецидивування пухлини залежно від наявності в програмі лікування хворих на рак грудної залози чоловіків променевої терапії

Наявність у програмі лікування променевої терапії	Кількість рецидивів пухлини (%)
Променева терапія проводилася	3,45%
Променева терапія не проводилася	9,84%
Загалом	6,72%

Далі за зниженням ступеня впливу розташувалися радикальне хірургічне лікування, хіміотерапія та гормонотерапія. При цьому, якщо для радикального хірургічного лікування достовірність ступеня впливу на виживаність була практично прийнятною ($p = 0,0507$), то інші методи лікування (хіміотерапія та гормонотерапія антиестрогенами) суттєво не впливали на кумулятивну виживаність хворих на рак грудної залози чоловіків. Однак наполягати на будь-яких категоричних висновках поки що рано, оскільки наше дослідження все ж є ретроспективним, що може суттєво позначитися на якості статистичного аналізу.

Таблиця 12

Тривалість безметастазного періоду у хворих на рак грудної залози чоловіків з урахуванням наявності в програмі лікування променевої терапії

Стадія	5-річна безметастатична виживаність (%)		10-річна безметастатична виживаність (%)	
	ПТ +	ПТ –	ПТ +	ПТ –
1	100	76,59 ± 15,62	88,36 ± 7,61	76,31 ± 12,22
2	79,24 ± 12,12	38,83 ± 21,49	69,23 ± 25,50	38,27 ± 13,41
3	58,50 ± 20,22	38,41 ± 19,98	39,41 ± 13,51	11,17 ± 6,76
Об'єднана 1 – 3	80,12 ± 17,34	41,27 ± 16,82	70,59 ± 21,57	30,26 ± 16,23

Перший висновок, який можна зробити за наведеними даними, це ствердження, що оперативного втручання в об'ємі секторальної резекції у хворих на рак грудної залози чоловіків недостатньо, хоча різниці безрецидивного виживання між групою хворих, яким було виконано секторальну резекцію грудної залози, в порівнянні з іншими групами статистично не виявлено. Це відбулося через невелику кількість пацієнтів, які перенесли секторальну резекцію. Однак

вання між групою хворих, яким було виконано секторальну резекцію грудної залози, в порівнянні з іншими групами статистично не виявлено. Це відбулося через невелику кількість пацієнтів, які перенесли секторальну резекцію. Однак

40 відсотків рецидивів у зазначеній групі свідчать про недостатній радикалізм розглянутого виду оперативного лікування.

Таблиця 13

Кумулятивна виживаність хворих на рак грудної залози чоловіків залежно від виду застосованої хіміотерапії

Вид хіміотерапії	5-річне виживання	10-річне виживання
З тіофосфамідом	88,38 ± 9,23	81,50 ± 6,82
CMF	49,41 ± 31,20	35,29 ± 15,33
З антибіотиками антрациклінової групи	40,14 ± 25,86	Дані відсутні

Крім того, приблизно однакова частота рецидивів пухлини в групах із різними видами радикальних мастектомій (за Холстедом-Майєром, за Пейті та зі збереженням обох грудних м'язів) свідчить, що перевагу слід віддавати радикальній мастектомії зі збереженням обох грудних м'язів. Виконання такого виду оперативного втручання у хворих на рак грудної залози чоловіків не призводить до збільшення кількості локальних рецидивів пухлини та не впливає на збільшення ризику віддаленого метастазування пухлини в порівнянні з іншими видами радикальних мастектомій. До того ж цей вид оперативного втручання є більш фізіологічним та менш травматичним у порівнянні з радикальними мастектоміями за Пейті та тим більше за Холстедом-Майєром. Тому на підставі отриманих даних можна рекомендувати радикальну мастектомію зі збереженням обох грудних м'язів як операцію вибору при раку грудної залози у чоловіків у разі відсутності ознак проростання пухлини у великий грудний м'яз.

Таблиця 14

Ступінь впливу методів лікування на кумулятивну виживаність хворих на рак грудної залози чоловіків

Вид лікування	P	Рейтингове місце
Радикальне оперативне лікування	0,050727	2
Гормонотерапія антиестрогенами	0,871370	5
Променева терапія	0,000023	1
Хіміотерапія	0,254391	4

Пацієнти з 1 – 3 стадіями раку грудної залози, у котрих до програми лікування раку грудної залози було включено променеви терапію, мали

значно кращу кумулятивну виживаність ($p = 0,00003$). Шанси прожити понад 5 та 10 років мали відповідно 82 і 68% пацієнтів, які отримували променеви терапію, проти 48 і 29 відсотків хворих, до програми лікування котрих променеви терапія не входила. За подальшими статистичними дослідженнями відібраного матеріалу, променеви терапія є ефективною не в усіх пацієнтів із ранніми стадіями раку грудної залози. Зіставляючи кумулятивну виживаність хворих і різні стадії захворювання, вдалося виявити, що застосування променевої терапії в статистичному плані суттєво не впливає на 5- й 10-річне виживання при першій стадії раку грудної залози у чоловіків. Цей метод ефективний у хворих із 2-ю і 3-ю стадіями захворювання.

Отже, факт підвищення виживаності серед таких пацієнтів, яким було проведено променеви терапію ($p = 0,01$ і $p = 0,03$ відповідно), є достовірним. У хворих із 1-ю стадією захворювання цієї закономірності не простежується. Якщо врахувати, що більшості чоловіків із 1-ю стадією захворювання було виконано радикальну мастектомію в різноманітних варіантах, можна припустити, що в названих пацієнтів немає сенсу доповнювати радикальне хірургічне лікування променевим методом. З іншого боку, відносно невелика кількість тих, хто отримав променеви терапію з приводу 1-ї стадії раку грудної залози (а це 5 чоловіків), дає підстави зреагувати на подібний висновок з певним застереженням.

Що стосується хворих із 2-ю та 3-ю стадіями захворювання, то помітною є тенденція до значного покращання 5- та 10-річної виживаності в групах пацієнтів, де променеви терапія увійшла до програми лікування. Отже, променевий метод слід вважати важливою ланкою комплексного лікування чоловіків із 2-ю та 3-ю стадіями раку грудної залози. Цей метод дозволяє суттєво покращити виживання згаданої категорії пацієнтів.

Розгляд же впливу опромінення на частоту рецидивування пухлини показав майже втричі більшу кількість рецидивів у групі чоловіків, яким променеви терапія не проводилася (10 проти 3,5 відсотка). Проте жодним із математичних методів надати такій закономірності статус статистично доведеної не вдалося. Імовірно, це відбулося знову ж таки через невелику кількість хворих в обох групах із існуючим рецидивом пухлини.

Аналізуючи вплив променевої терапії на безметастазне виживання пацієнтів, також слід констатувати позитивний її вплив на вищезазначений показник.

Аналіз кумулятивної виживаності груп пацієнтів, які отримували й не отримували хіміотерапію, статистично значущих відмінностей не показав ($p = 0,3$). Результати дослідження свідчать про гірші показники виживання в тій групі хворих, де хіміотерапія застосовувалася. При подальшому аналізі даних встановлено, що, як правило, хіміотерапія проводилася тим пацієнтам, у яких виявилися гіршими прогностичні ознаки. Цим, очевидно, і слід пояснити менший відсоток виживання у хворих, котрі отримували хіміотерапію. Що ж стосується тривалості безметастазного та безрецидивного періодів, то й у такому разі не отримано вагомих відмінностей між групами хворих із застосуванням хіміотерапії й без неї.

На підставі аналізу кумулятивної виживаності хворих із 1 – 3 стадіями раку грудної залози чоловіків й залежно від виду застосованої хіміотерапії отримано доволі суперечливі результати. Найвищою виявилася виживаність у групі, яка отримувала тіофосфамід-місткі режими хіміотерапії (88% – 5-річне виживання та 81% – 10-річне). Хворі з режимом CMF мали значно нижчі показники аналогічного виживання (відповідно, 49 і 35%). Що ж до пацієнтів із режимами хіміотерапії, що містять антрацикліни, то 5-річне виживання в такій групі склало 40%. До того ж різниця виживаності пацієнтів усіх трьох груп виявилася статистично значущою ($p=0,02$). Відбулося це, на наш погляд, завдяки неоднорідності порівняльних груп пацієнтів, котрі отримували різні режими хіміотерапії. Оскільки до аналізу взято матеріал, зібраний за останні 50 років, то сформувати зіставні для статистичної обробки групи виявилось нереальним. Саме тому питома вага хворих, яким було призначено тіофосфамід, із 1-ю та 2-ю стадіями захворювання набагато вища, ніж із 3-ю. І навпаки – пацієнти, котрим проводилася хіміотерапія із застосуванням антибіотиків антрациклінової групи, в основному знаходилися в 3-й стадії захворювання. Безрецидивна виживаність таких пацієнтів (із застосуванням тіофосфаміду) також достовірно відрізняється на краще. Очевидно, це відбулося з вищеназваної причини. Якщо ж узяти до уваги аналіз безметастазного виживання, то достовірної переваги жодного з видів хіміотерапії не встановлено.

Розгляд кумулятивної виживаності пацієнтів залежно від виду проведеного гормонального лікування статистично достовірних відмінностей не дав. Якщо не брати до уваги нечисленні 3-ю й 4-у групи (із застосуванням НПЕА та іншої гормонотерапії), то при порівнянні як тривалості

життя, так і частоти рецидивування й віддаленого метастазування між пацієнтами, котрі отримували в плані гормонотерапії глюкокортикоїди й антиестрогени, суттєвої різниці теж немає.

У 75% хворих на рак грудної залози чоловіків виявлялися естроген-рецептор-позитивні, а в 44% – прогестерон-рецептор-позитивні пухлини. У групі пацієнтів із позитивним рецепторним статусом пухлини прийом антиестрогенів не мав статистично значущого впливу на виживаність, тривалість безметастазного та безрецидивного періодів порівняно з пацієнтами, котрим цей різновид гормонотерапії не було призначено. Так само не спостерігалось суттєвого відхилення у виживанні, частоті рецидивування та віддаленого метастазування в групі чоловіків із від'ємним рецепторним статусом пухлини стосовно рецепторів естрогенів між пацієнтами, яким відповідно було й не було рекомендовано антиестрогени. Таким чином, прийом антиестрогенів не впливав на показники тривалості життя, безрецидивного та безметастазного періодів ні у хворих із позитивними, ні у хворих із негативними рецепторами естрогенів та прогестерону на поверхні клітин пухлини на 1 – 3 стадіях раку грудної залози у чоловіків.

ВИСНОВКИ

1. Рекомендований об'єм оперативного втручання у хворих на рак грудної залози чоловіків – радикальна мастектомія зі збереженням обох грудних м'язів. Цей вид хірургічного лікування не призводить до зростання кількості місцевих рецидивів пухлини, не збільшує частоту генералізацій процесу, не знижує показники загального виживання пацієнтів і є найефективнішим щодо збереження органів порівняно з іншими видами радикальних мастектомій (за Пейті та Холстедом-Майєром).

2. Променева терапія служить важливим доповненням до радикального хірургічного лікування у хворих на операбельні форми раку грудної залози чоловіків, дозволяє домогтися суттєвого збільшення тривалості життя й безметастазного періоду. Променева терапія повинна застосовуватися в післяопераційний період у хворих із 2 – 3 стадіями захворювання. У разі першої стадії раку грудної залози у чоловіків променева терапія не показана.

3. Застосування у хворих із позитивними рецепторами естрогену в пухлині антиестрогенів не покращує виживаності, тривалості безметастазного та безрецидивного періодів у хворих на рак грудної залози чоловіків.

4. Оптимальним алгоритмом лікування 2 – 3

стадій раку грудної залози в чоловіків є радикальна мастектомія зі збереженням обох грудних м'язів, доповнена променевою терапією

та хіміотерапією. Питання про доцільність прийому антиестрогенів вимагає подальшого вивчення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. A retrospective study of male breast cancer in Holland / van Geel A.N., van Slooten E.A., Mavrunac M., Hart A.A. // *Br. J. Surg.* – 1985. – Vol. 72, N 9. – P. 724-727.
2. Adjuvant radiotherapy for breast carcinoma in men: a 20-year clinical experience / Schuchardt U., Seegenschmiedt M.H., Kirschner M.J. et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 19, N 4. – P. 330-336.
3. Appelqvist P., Salmo M. Prognosis in carcinoma of the male breast // *Acta Chir. Scand.* – 1982. – Vol. 148. – P. 499-502.
4. Bagley C.S., Wesley M.N., Young R.C. Adjuvant chemotherapy in males with cancer of the breast // *Am. J. Clin. Oncol.* – 1987. – N 10. – P. 55.
5. Bezwoda W.R., Hesdorffer C., Dansey R. Breast cancer in men: Clinical features, hormone receptor status, and response to therapy // *Cancer.* – 1987. – Vol. 60. – P. 1337-1340.
6. Borgen P.I., Wong G.Y., Vlamis V. Current management of male breast cancer: A review of 104 cases // *Ann. Surg.* – 1992. – Vol. 215. – P. 451-459.
7. Brand U., Spiliopoulos A., Mégevand R.P. Breast cancer in males // *Helv. Chir. Acta.* – 1979. – Vol. 46, N 5. – P. 159-162.
8. Carcinoma of the male breast / Jaiyesimi I.A., Buzdar A.U., Sahin A.A., Ross M.A. // *Ann. Inter. Med.* – 1992. – Vol. 117. – P. 771-777.
9. Crichlow R.W. Carcinoma of the male breast // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1972. – Vol. 134. – P. 1011-1019.
10. Crichlow R.W., Kaplan E.L., Kearney W.H. Male mammary cancer: An analysis of 32 cases // *Ann. Surg.* – 1972. – Vol. 175. – P. 489-494.
11. Digenis A.G., Ross C.B., Morrison J.G. Carcinoma of the male breast: A review of 41 cases // *South Med. J.* – 1990. – Vol. 83. – P. 1162-1167.
12. Donegan W.L., Redlich P.N. Breast cancer in men // *Surg. Clin. North Am.* – 1996. – Vol. 76, N 2. – P. 3-19.
13. Ductal carcinoma in situ of the male breast / Camus M.G., Joshi M.G., Mackarem G. et al. // *Cancer.* – 1994. – Vol. 74, N 4. – P. 1289-1293.
14. Engin K., Unsal M. Cancer of the male breast: The Turkish experience // *J. Surg. Oncol.* – 1993. – Vol. 53. – P. 128-132.
15. Erlichman C., Murphy K.C., Elhakim T. Male breast cancer: a 13-year review of 89 patients // *J. Clin. Oncol.* – 1984. – N 2. – P. 903-909.
16. Gough D.B., Donohue J.H., Evans M.M. A 50-year experience of male breast cancer: Is outcome changing? // *Surg. Oncol.* – 1993. – N 2. – P. 325-333.
17. 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.
18. Heller K.S., Rosen P.P., Schottenfeld D. Male breast cancer: A clinicopathologic study of 97 cases // *Ann. Surg.* – 1978. – Vol. 188. – P. 60-65.
19. Hultborn R., Friberg S., Hultborn K.A. Male breast carcinoma. II. A study of the total material reported to the Swedish Cancer Registry 1958-1967 with respect to treatment, prognostic factors and survival // *Acta Oncol.* – 1987. – Vol. 26. – P. 327-341.
20. 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.
21. Moredo Anelli T.F., Anelli A., Tran K.N. Tamoxifen administration is associated with a high rate of treatment-limiting symptoms in male breast cancer patients // *Cancer.* – 1994. – Vol. 74. – P. 74-77.
22. Ouriel D., Lotze M.T., Hinshaw J.R. Prognostic factors of carcinoma of the male breast // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1984. – Vol. 159. – P. 373-376.
23. Patel H.Z., Buzdar A.U., Hortobagyi G.N. Role of adjuvant chemotherapy in male breast cancer // *Cancer.* – 1989. – Vol. 64. – P. 1583-1585.
24. Patel J.K., Nemoto T., Dao T.L. Metastatic breast cancer in males: Assessment of endocrine therapy // *Cancer.* – Vol. 53. – P. 1344-1346.
25. Ribeiro G. Male breast carcinoma: A review of 301 cases from the Christie Hospital & Hold Radium Institute, Manchester // *Br. J. Cancer.* – 1985. – Vol. 51. – P. 115-119.
26. Ribeiro G.G. Tamoxifen in the treatment of male breast carcinoma // *Clin. Radiol.* – 2003. – Vol. 34. – P. 625-628.
27. Ribeiro G., Swindell R. Adjuvant tamoxifen for male breast cancer // *Br. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 65. – P. 252-254.
28. Role of percutaneous radiotherapy in male breast carcinoma / Schuchardt U., Seegenschmiedt M.H., Kirschner M.J. et al. // *Strahlenther. Onkol.* – 1996. – Vol. 172, N 7. – P. 369-375.
29. Salvadori B., Saccozzi R., Manzari A. Prognosis of breast cancer in males: An analysis of 170 cases // *Eur. J. Cancer.* – 1994. – Vol. 30A. – P. 930-935.
30. Sandler B., Carman C., Perry R.R. Cancer of the male breast // *Am. Surg.* – 1994. – Vol. 60. – P. 816-820.
31. Scheike O. Male breast cancer. Factors influencing prognosis // *Br. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 70. – P. 261-271.
32. Spence R.A.J., Mackenzie G., Anderson J.R. Long-term survival following cancer of the male breast in Northern Ireland // *Cancer.* – 1985. – Vol. 55. – P. 648-652.
33. The clinico-diagnostic and therapeutic considerations in carcinoma of the male breast / Martino G., Corbelli G.C., Pascarella G., Zelli G.P. // *G. Chir.* – 1993. – Vol. 14, N 1. – P. 45-50.
34. The surgical treatment of nonpalpable breast carcinomas / Cattelani L., Rossi G., Piccolo P., Bobbio P. // *Acta Biomed. Ateneo Parmense.* – 1998. – Vol. 69, N1-2. – P. 7-11.

35. 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.

36. 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.

37. Uematsu M., Okada M., Ataka K. Two-step approach for the operation of male breast cancer: report of a case at high risk for surgery//*Kobe J. Med. Sci.* – 1998. – Vol. 44, N 4. – P. 163-168.

38. Zhou Z., Shao Y., Zhao D. Diagnosis and treatment of male breast carcinoma // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* – 1998. – Vol. 20, N 3. – P. 235-236.



УДК 616.12-039+616.8-009]-08

С.М. Мороз

*УкрДержНДІМСП
(директор – проф. А.В. Іпатов)
м. Дніпропетровськ*

Ключові слова: *тривожні розлади, неускладнена гіпертонічна хвороба, інфаркт міокарда, стратегія організації лікувального процесу,*

психофармакотерапія, буспірон, підтримуюча психотерапія

Key words: *anxious disorders, uncomplicated hypertension myocardial infarction, strategy of treatment process organization, psychopharmacotherapy, supporting psychotherapy*

ТРИВОЖНІ РОЗЛАДИ В КАРДІОЛОГІЇ ТА МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

Резюме. *Проведена діагностика різних видів тривоги в кардіологічній клініці. У всіх обстежених виявлен середній і високий рівні тривоги. Опробовані різні стратегії організації лікувального процесу виявлених тривожних розладів. Отримані результати дозволяють зробити висновок про найбільшій цілесобразності комплексного підходу, передбачаючого використання сомато- і психофармакотерапії в поєднанні з підтримуючою психотерапією. При даному підході спостерігається більш повне і стійке відновлення хворих, яке в більшості випадків веде до зменшення соматичних симптомів, а також значно знижує рівень тривоги хворого. В групі хворих, які отримують тільки медикаментозне лікування і по відношенню до гіпертонічної хвороби і наслідків перенесеного інфаркту міокарда, спостерігається значне покращення стану хворих, але воно носить менш повний і стійкий характер. Найменш ефективною виявилася стратегія застосування тільки медикаментозного лікування по відношенню до гіпертонічної хвороби і наслідків інфаркту міокарда, при якій зменшення соматичних симптомів йде повільніше, супроводжується частими рецидивами і яскраво вираженим поганим психологічним самопочуттям хворого.*

Summary. *Diagnostics of various kinds of alarm in cardiological clinic was made. In all surveyed it was revealed average and high level of alarm. Various strategies of treatment process organization of the revealed disorders were tested. The received results allow to draw a conclusion about the greatest expediency of a complex approach, which provides use of somato- and psychopharmacotherapy in combination with supporting psychotherapy. In the given approach more total and stable restoration of patients, which in most cases leads both to reduction of somatic symptoms and considerably reduces level of a patient's alarm is observed. In the group of patients undergoing drug treatment only in case of hypertension, consequences of past myocardial infarction, in case of anxious disorder, a significant improvement of patient's condition is observed, but it has less total and stable character. The least effective was strategy of only drug treatment use in case of hypertension and consequences of a past myocardial infarction, whereby reduction of somatic symptoms is slower and is accompanied by frequent relapses and marked bad psychologic state of the patient.*

Тривога є невід'ємною складовою клінічної картини різноманітних психічних, неврологічних і соматичних захворювань. Виступаючи клінічним феноменом психопатологічних проявів, вона тісно пов'язана з іншими симптомами та, як правило, більшою мірою визначає рівень психосоціальної дезадаптації.

Останнім часом сама проблема діагностики та корекції супутніх психічних розладів при різноманітних соматичних захворюваннях стає дедалі більш актуальною і знаходить дедалі більшу увагу в наукових дослідженнях [6, 10].

Структура захворюваності психічними розладами свідчить про те, що в Україні за останні роки відзначається зростання психогенних за походженням, соматизованих, психосоматичних та нейросоматичних психічних захворювань із хронічним перебігом [2, 3, 6, 9]. А вторинні невротичні й особистісні розлади негативно впливають на перебіг соматичної хвороби, що створює стан взаємного обтяження по механізму замкнутого кола [3, 10, 11].

Учені вважають, що ризик розвитку тривожних розладів протягом життя становить у середньому 15-20%. Передбачається, що кожен третій пацієнт, який звертається до терапевта, має підвищений рівень тривожності й більш ніж для 70% кардіологічних хворих тривога виступає провідним невротичним синдромом. Але, незважаючи на високі показники поширеності, ці стани залишаються недіагностованими в 50% випадків [4, 5, 7].

Можливо, причиною такої ситуації є соматизація тривожних розладів, які виявляються, в основному, соматичними симптомами. В більшості випадків пацієнти з ознаками тривожного розладу звертаються за допомогою до терапевтів і лікарів загальної практики. Такі пацієнти мають багатий досвід спілкування з лікарями різних спеціальностей і цілу низку різних діагнозів. Близько 70% скарг, які пред'являють такі хворі, мають соматовегетативний характер, що і визначає діагноз вегетосудинної дистонії, в 25% випадків при поглибленій бесіді з пацієнтом вдається виявити психологічні проблеми, і лише 5% пацієнтів спочатку фіксують свою увагу на конкретних психологічних чинниках. Вони проходять численні повторні обстеження та приймають велику кількість різноманітних препаратів. Неефективність призначеного лікування викликає недовіру до конкретного лікаря, а істотні відмінності в схемах лікування і часто суперечливі діагнози різних лікарів – невіру в медицину в цілому. Невиявлена патологічна тривога призводить до погіршення психічного

стану хворого. Це помітно знижує толерантність до стресу, що, у свою чергу, дуже підсилює прояви соматичних захворювань [4, 7].

У той же час погана обізнаність лікарів загальної практики і про симптоми тривожних розладів, і про можливості їх корекції часто призводить не тільки до діагностичних помилок. Точно встановлений діагноз не є запорукою правильного лікування. Наслідком такого стану справ стають неадекватна терапія або її відсутність [5, 8, 11]. Нерідко лікарі вважають, що лікування хворих із тривожними розладами неефективне, оскільки не покращує їх загального стану. Така точка зору абсолютно невірна, оскільки адекватне лікування дозволяє не тільки ліквідувати симптоми хвороби, але і поліпшити якість життя хворих, що виражається в поліпшенні соціальної і особистісної адаптації.

Отже, лікування кардіологічних захворювань, прояви яких містять у собі симптоми тривожних розладів, повинне бути комплексним та включати психотерапевтичні методи і лікарські препарати.

Метою нашого дослідження є діагностика різних видів тривоги в кардіологічній клініці та оцінка ефективності терапії тривожних розладів різними стратегіями організації лікувального процесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Виходячи з вищевикладеного, за період з 2006 по 2007 рр. була обстежена група хворих із неускладненою гіпертонічною хворобою і хворих, що перенесли інфаркт міокарда (післяінфарктний період становив від 8 місяців до 1,5 року) та знаходилися на лікуванні в терапевтичному стаціонарі УкрДержНДІМСП. Всього було обстежено 76 осіб у рівному співвідношенні по вказаних терапевтичних діагнозах, скарги яких включали і тривожні симптоми. Серед обстежених було 46 чоловіків і 30 жінок у віці від 43 до 57 років. Хворі були обстежені клінічно і психопатологічно. Спочатку хворим був проведений стандартний клініко-психопатологічний огляд. Далі було оцінено рівень тривожності за шкалою Гамільтона [1], яка найчастіше застосовується в подібних дослідженнях, що дозволяє співвіднести з ними наші результати, а також проведено якісний аналіз тривожності за шкалою реактивної і особової тривожності Спілбергера [1]. Відповідно до результатів проводилися медикаментозні призначення, рекомендувалася підтримуюча психотерапія різних напрямків.

Клінічно здійснювався моніторинг артеріального тиску 2 рази на добу, проводилося ЕКГ-обстеження і ЕхоКГ, які підтверджували наяв-

ність гіпертрофії лівого шлуночка. Всі хворі характеризувалися вираженістю клінічних соматичних симптомів.

Діагностика проводилася на рівні симптомів і синдромів.

Відповідно до результатів обстеження і згоди пацієнтів на підтримуючу психотерапію хворі були розділені на 3 групи.

Перша група включала 17 хворих, що відмовилися від будь-якого додаткового лікування і підтримуючої психотерапії, приймали тільки традиційні курси лікування з приводу гіпертонічної хвороби і наслідків перенесеного інфаркту міокарда.

Друга група включала 38 хворих, що приймали медикаменти й з приводу тривожних розладів, але відмовилися від підтримуючої психотерапії.

Третя група складалася з 21 хворого, що і

приймали медикаменти, і отримували підтримуючу психотерапію.

Відносно медикаментозної терапії тривожності перевага була віддана буспірону гексал у дозі 15-20 мг у поєднанні з традиційною терапією гіпертонічної хвороби і інфаркту міокарда. Цей вибір зумовлений тим, що даний препарат має широкий спектр протитривожної активності, мінімальні побічні реакції і поведінкову токсичність, добре поєднується з іншими лікарськими препаратами.

Отримані дані опрацьовані статистичними методами за допомогою стандартного набору програм Microsoft Excel для EOM.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клініко-психопатологічно у більшості досліджених було визначено патологічні тривожні розлади (табл. 1).

Таблиця 1

Визначені клініко-психопатологічні синдроми у кардіологічних хворих

Визначений розлад	Серед усіх досліджених		Група хворих із неускладненою гіпертонічною хворобою		Група хворих, що перенесли інфаркт міокарда	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Окремі симптоми тривоги, що не досягають рівня клінічного синдрому	3	3,9	2	2,6	1	1,3
Виражений тривожний синдром	20	26,3	13	17,1	7	9,2
Тривожний синдром із перевагою соматовегетативних еквівалентів	23	30,2	9	11,8	14	18,4
Тривожно-депресивний синдром із перевагою тривоги	16	21,1	6	7,9	10	13,2
Тривожно-депресивний синдром із перевагою депресії	14	18,4	8	10,5	6	7,9

За шкалою Гамільтона виявлено високий рівень тривоги у 68% обстежених, у решти рівень тривоги був вище середнього. Найсильніше виявлялася соматична тривога, що прямо співвідносилася з погіршенням актуального соматичного стану, зверненням до лікарів і перебуванням у стаціонарі. Ці результати не мали відмінностей між хворими із гіпертонічною хворобою і тими, що перенесли інфаркт міокарда. За шкалою реактивної і особистісної тривожності Спілбергера також діагностована помірна і висока тривожність по всій вибірці обстежуваних, з перевагою високої. У групі із гіпертонічною хворобою вищі показники отримані за шкалою особистісної тривожності (середній груповий показник становив $51,72 \pm 1,52$ бала), показник же реактивної тривожності зна-

ходиться на рівні помірної тривоги (в середньому по групі $42,61 \pm 1,36$ бала). У групи хворих, що перенесли інфаркт міокарда, результати також мали високий рівень, але розподілилися інакше: у цих хворих реактивна тривожність вища, ніж особистісна (середньогрупові показники реактивної тривожності $48,32 \pm 2,12$ бала, особистісної – $32,84 \pm 1,68$ бала).

Відповідно до виявлених розладів були зроблені призначення, узгоджені питання проведення індивідуальної підтримуючої психотерапії. Слід зазначити, що на підтримуючу психотерапію погодилися тільки хворі, що мають високі показники особистісної тривожності, які переважають над показниками реактивної тривоги.

У хворих першої групи відзначався значно повільніший процес редукції соматичних сим-

птомів, значущих поліпшень психічного стану в період дослідження не спостерігалось. Перші значущі результати лікування соматичної патології були досягнуті тільки наприкінці третього тижня терапії. Перебіг хвороби супроводжувався тимчасовими погіршеннями стану, при ослабленні патологічних соматичних проявів на час виписки спостерігалися збереження тривожних переживань, неспокій, відчуття безпорадності перед хворобою (табл. 2, 3).

Таблиця 2

Динаміка рівня особистісної тривожності у кардіологічних хворих під час лікування у стаціонарі за шкалою Спілбергера (M±m, бали)

Групи обстеження	Під час надходження до стаціонару	Через два тижні лікування	Під час виписки
1 група	46,34±2,15	44,78±1,71	47,18±1,54
2 група	48,16±1,43	43,32±1,13	41,42±2,56
3 група	49,61±1,32	47,16±1,08	39,16±1,08

У хворих другої групи вже наприкінці першого тижня терапії спостерігалася редукція психопатологічних симптомів, значне зниження тривожності, що позитивно позначалося на проведенні соматичної терапії: практично повністю припинилися сильні перепади артеріального тиску, значно покращали показники ЕКГ-дослідження, спостерігалось загальне поліпшення самопочуття. Максимальне поліпшення стану було досягнуте через 3 тижні проведення терапії, але воно не досягло положення повного одужання (табл. 2, 3). Після припинення лікування і виписки зі стаціонару спостерігалися рецидиви соматичних проявів, які так і не були виключені. Хворим було рекомендовано триваліший прийом медикаментів (до 6 місяців і більше) і після виписки з соматичного стаціонару.

У хворих третьої групи спостерігалось більш повне і стійке відновлення. Вже на початку другого тижня терапії спостерігалось значне поліпшення самопочуття хворих, а до кінця третього тижня у 73% хворих відзначалися повна редукція симптомокомплексів. Це супроводжувалося значним поліпшенням і в соматичному стані хворих, а також малою кількістю рецидивів соматичних проявів і після виписки. Також слід зазначити, що хворі виявляли зацікавленість до продовження психотерапії після закінчення лікування в стаціонарі.

За показниками обстеження на момент виписки у більшості пацієнтів відзначається значне зниження рівня тривоги. У хворих другої групи тривожність не перевищувала помірного рівня із збереженням переваги ситуативної тривожності, незалежно від терапевтичного діагнозу. У хворих третьої групи спостерігалось більш значне зниження рівня тривожності, особливо особистісної, їх тривога і страхи більшою мірою стали носити конкретний характер, хворі почали говорити про можливість самостійно долати внутрішню напругу, вони більшою мірою впевнені в можливості лікування (табл. 2, 3).

Таблиця 3

Динаміка рівня реактивної тривожності у кардіологічних хворих під час лікування у стаціонарі за шкалою Спілбергера (M±m, бали)

Групи обстеження	Під час надходження до стаціонару	Через два тижні лікування	Під час виписки
1 група	47,12±1,56	46,32±1,46	49,19±1,39
2 група	49,38±1,67	43,17±1,84	38,63±1,32
3 група	46,72±1,51	45,11±1,71	43,52±1,42

У 49 пацієнтів (31 хворий другої групи і 18 – третьої) внаслідок лікування через 21 день спостерігалось значне поліпшення стану, що клінічно виражається редукцією психопатологічних симптомів і об'єктивним поліпшенням соматичних показників. Побічних ефектів дії буспірону не спостерігалось.

ПІДСУМОК

Виходячи з вищевикладеного, слід вважати, що в лікуванні тривожних розладів при кардіологічній патології найбільш доцільним є комплексний підхід, який передбачає використання сомато- і психофармакотерапії у поєднанні з підтримуючою психотерапією. Підібрана індивідуально, дана терапія значно підвищує ефективність лікування соматичної патології, подовжує тривалість ремісії, приводить до регресу психопатологічної симптоматики. Буспірон володіє високою терапевтичною ефективністю як монотерапія тривожних розладів у кардіологічному стаціонарі. Отримані клінічні зміни, а також зміни рівня тривожності хворих при проведенні медикаментозної і психотерапії є об'єктивним підтвердженням її необхідності при різних видах кардіологічної патології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. М.: Изд-во «Самарский дом печати», 2004. – 432 с.
2. Бурчинський С.Г. Нові аспекти фармако-терапії психосоматичної патології // Ліки. – 2004. – №56. – С.28-32.
3. Михайлов Б.В., Чугунов В.В., Добровольская О.С. Проблемы клініки, діагностики та психотерапії соматоформних розладів в амбулаторно-поліклінічній практиці за умов індустріального центру (методологія, клініка, епідеміологія та диференційна діагностика) // Укр. вісн. психоневрології. – 2004. – Т. 12, вип.1. – С.33-39.
4. Мищенко Н. Тревожные расстройства – актуальная проблема медицины // Здоров'я України. – 2006. – № 18 (151). – С. 49.
5. Мищенко Н. Тревожные расстройства: прерогатива терапевтов или психиатров? // Здоров'я України. – 2006. – № 13-14 (146-147). – С. 1-3.
6. Наприенко А.К. Психосоматические расстройства: подходы к фармакотерапии // Междунар. мед. журн. – 2002. – Т. 8, №4. – С. 12 – 18.
7. Подкорытов В.С., Серикова О.И. Пароксетин в терапии тревожных и депрессивных расстройств у соматических больных // Medicus Amicus. – 2006. – №1. – С.8-9
8. Сергеев И.И. Психофармакотерапия невротических расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. – Т.5, №6. – С.1-14.
9. Соматоформные расстройства как междисциплинарная проблема современной медицины / Михайлов Б.В., Сердюк А.И., Сарвир И.Н. с др. // Материалы науч.-практ. конф. “Актуальные проблемы сексопатологии и медицинской психологии”. - Харьков, 2002. - С. 163-173.
10. Табачников С.І., Волошин П.В. До всесвітнього дня здоров'я, присвяченого охороні психічного здоров'я // Арх. психіатрії. - 2001. - № 1-2 (24-25). - С. 5-6.
11. Andrew M.J., Baker R.A., Kneebone A.C. Mood state as a predictor of neuropsychological deficits following cardiac surgery // J. Psyhosom.Res. – 2000. – Vol. 48, N 6. – P. 537-546.



УДК 618.146-006.52-022.6-039.71-053.8/86

**В.О. Потапов,
Т.Р. Стрельцова**

СТАН РЕЦЕПТОРНОГО АПАРАТУ ЕПІТЕЛІЮ ШИЙКИ МАТКИ У ЖІНОК, ІНФІКОВАНИХ ВІРУСОМ ПАПІЛОМИ ЛЮДИНИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬ ОРАЛЬНУ КОНТРАЦЕПЦІЮ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра акушерства та гінекології
(зав. – д. мед. н., проф. В.О.Потапов)*

Ключові слова: вірус папіломи людини, рак шийки матки, стероїдні рецептори, епітелій шийки матки, оральна контрацепція

Key words: human papilloma virus, cervical cancer, steroid receptors, cervical epithelium, oral contraception

Резюме. В исследовании проведена оценка рецепторного аппарата эпителия шейки матки у женщин с высокоонкогенной ВПЧ-инфекцией, принимающих разные виды оральной контрацепции: минидозированные, микродозированные и трехфазные контрацептивы. Проведенное исследование позволило изучить особенности рецепторного аппарата цервикального эпителия у данной категории женщин. Наименьшее негативное влияние на рецепторный аппарат происходит при использовании микродозированных КОК. Кроме того, гипоестрогенный и гипогестагенный фон, который они формируют, способствует нормализации соотношения эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эпителии шейки матки.

Summary. In the research an estimation of receptor apparatus of the cervical epithelium in women with highly oncogenic HPV, using different kinds of oral contraception such as minidosed microdosed, and triphasic contraceptives was conducted. The research conducted allowed to find out features of receptor

apparatus of the cervical epithelium in the given category of women. The least negative influence on receptor apparatus occurs while using microdosed oral contraceptives. Besides, hypoestrogenic and hypogestagenic background which they form promotes normalisation of estrogen and progesterone receptors ratio in cervical epithelium.

В останні роки в Україні зростає кількість жінок, які застосовують комбіновані оральні контрацептиви, що зумовлено їх високою ефективністю, зручністю застосування та позитивними неконтрацептивними ефектами [3, 4]. Одночасно спостерігається виражена тенденція до збільшення частоти інфікування вірусом папіломи людини, фонових та передракових процесів шийки матки [1, 2]. Таким чином, все більша частка жінок з інфекцією, що зумовлена вірусом папіломи людини (ВПЛ), використовує різні види гормональної контрацепції. Але існують суперечливі дані щодо впливу складових частин комбінованих оральних контрацептивів (КОК) на перебіг ВПЛ-інфекції, фонових та передракових процесів шийки матки. Розуміння особливостей рецепторного апарату дозволить, на думку ряду авторів, більш точно прогнозувати та запобігати розвитку передракових процесів та раку шийки матки у ВПЛ-інфікованих жінок [5-7]. Але майже відсутня інформація щодо стану рецепторів у жінок, що застосовують комбіновані оральні контрацептиви, особливо мало інформації стосовно сучасних міні- та мікродозованих препаратів.

Мета дослідження – вивчення стану рецепторного апарату цервікального епітелію у ВПЛ-інфікованих жінок, що застосовують різні види сучасних оральних контрацептивів.

У клінічному дослідженні брали участь 120 жінок репродуктивного віку, інфікованих високоонкогенними типами вірусу папіломи людини, які застосовували комбіновані оральні контрацептиви. За даними цитологічного дослідження епітелію шийки матки та кольпоскопії з дослідження були виключені жінки з передраковими процесами та раком шийки матки. У відповідності до мети і задач дослідження контрольну групу (I група) склали 30 жінок з ВПЛ-інфекцією високоонкогенних типів, які не використовували гормональну контрацепцію. Другу групу склали 30 жінок із ВПЛ-інфекцією (високоонкогенні типи), які використовували монофазні низькодозовані комбіновані оральні контрацептиви (КОК) із вмістом етинілестрадіолу 30 мкг та 150 мкг дезогестрелу; третю групу склали 30 жінок із високоонкогенною ВПЛ-інфекцією, що отримували мікродозовані КОК із вмістом етинілестрадіолу 20 мкг та 150 мкг дезогестрелу; четверту групу склали 30 жінок із

ВПЛ-інфекцією (високоонкогенні типи), яким були призначені трифазні КОК, що містили 7 таблеток жовтого кольору з вмістом у одній таблетці 50 мкг дезогестрелу та 35 мкг етинілестрадіолу; 7 таблеток червоного кольору з вмістом у одній таблетці 100 мкг дезогестрелу та 30 мкг етинілестрадіолу, 7 таблеток білого кольору з вмістом у одній таблетці 150 мкг дезогестрелу та 30 мкг етинілестрадіолу. Розподіл на групи проводився за методом випадкового добровільного анонімного вибору (проста рандомізація) за поінформованим узгодженням.

Для виявлення естрогенових та прогестеронових рецепторів було застосовано імуногістохімічний метод із використанням стрептавідинміченого біотину. Вивчалися біоптати шийки матки, отримані у ранню фолікулярну фазу менструального циклу або під час прийому оральних контрацептивів на протязі не менше 3 місяців. Реакція проводилась укомплектованим набором реактивів фірми «Дако» (Данія), що одночасно дозволяє визначати наявність рецепторів естрогенів та прогестерону. Дослідження проводилось на криостатних зрізах замороженої тканини біоптату епітелію шийки матки, що сприяє зниженню до мінімуму хибнонегативних результатів внаслідок блокування антигенної структури тканини після використання блокуючої формалінової фіксації, а також через втрату рецепторів, особливо естрогенових, за рахунок їх високої термолабільності.

Отримані дані оброблювалися на ЕОМ за допомогою програми Microsoft Excel 2003. У дослідженні було прийнято рівень статистичної значущості $p < 0,05$. Для порівняння досліджуваних груп використовувалися двобічний критерій Стьюдента для незалежних перемінних та критерій χ^2 . Також було проведено кореляційний аналіз Пірсона та Спірмена.

Результати дослідження наведені у таблиці 1. Відмічалася досить висока частота виявлення естрогенових рецепторів (ЕР) у біоптатах незміненого епітелію на тлі фонових процесів шийки матки у жінок, що не приймали КОК. Одночасно звернуло на себе увагу деяке зниження кількості ЕР після тривалого прийому мінідозованих та трифазних КОК. Після прийому мікродозованих КОК, навпаки, відбувалося деяке підвищення частоти виявлення ЕР.

Наявність рецепторів до естрогенів у біоптатах шийки матки у досліджуваних жінок до призначення КОК та наприкінці дослідження, абс.ч. (%)

Результати гістологічного дослідження	I (n=30)		II (n=30)		III (n=30)		IV (n=30)	
	до	після	до	після	до	після	до	після
Дисплазія I ст.	1 (3,3)	1 (3,3)	2 (6,7)	1 (3,3)	2 (6,7)	2 (6,7)	3 (10,0)	1 (3,3)
Дисплазія II ст.	–	1 (3,3)	–	1 (3,3)	–	–	–	2 (6,7)
Дисплазія III ст.	–	–	–	1 (3,3)	–	–	–	1 (3,3)
Ендоцервікоз	6 (20,0)	4 (13,3)	5 (16,7)	3 (10,0)	3 (10,0)	1 (3,3)	5 (16,7)	3 (10,0)
Папіломи ш/ матки	2 (6,7)	–	2 (6,7)	–	2 (6,7)	–	1 (3,3)	–
Лейкоплакія ш/ матки	4 (13,3)	1 (3,3)	3 (10,0)	1 (3,3)	6 (20,0)	1 (3,3)	3 (10,0)	2 (6,7)
Травматичні зміни ш/ матки	3 (10,0)	2 (6,7)	3 (10,0)	3 (10,0)	3 (10,0)	4 (13,3)	3 (10,0)	4 (13,3)
Незмінений епітелій ш/ матки	28 (93,3)	26 (86,6)	27 (90,0)	24 (80,0)	26 (86,6)	29 (96,7)	27 (90,0)	25 (83,3)

Як продемонстровано на рис.1, відносна частота виявлення ER у тканинах, уражених ВПЛ-інфекцією – дисплазії та папіломи шийки матки, була істотно меншою у порівнянні із здоровими тканинами. У середньому частота виявлення естрогенових рецепторів у тканині папілом серед усіх досліджуваних жінок була на рівні 50%, тоді як у тканинах епітелію, що піддався диспластичній трансформації, частота ER була вірогідно меншою та становила до призначення КОК у середньому 20%. Слід зауважити, що

після тривалого застосування КОК не відбувалося істотних змін у кількості ER, окрім III групи жінок, що вживали мікродозовані КОК, де частота виявлення естрогенових рецепторів вірогідно збільшилася з 18,2% до 50% ($p < 0,05$). Можливо, це пояснюється здатністю мікродозованих КОК не в повній мірі пригнічувати фолікулогенез, завдяки чому існує достатня концентрація естрадіолу фолікулярного походження у сироватці крові, що сприяє експресії естрогенових рецепторів.

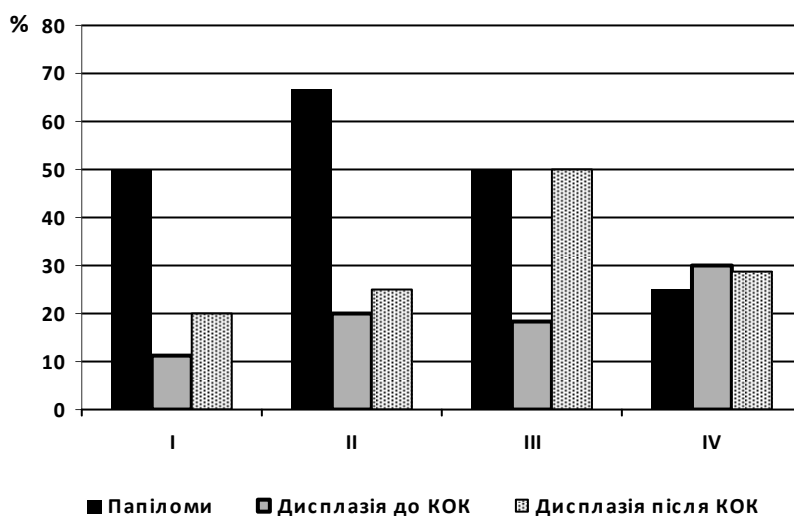


Рис. 1. Відносна кількість естрогенових рецепторів у біоптатах шийки матки з ураженнями епітелію, що викликані ВПЛ, до та після застосування оральних контрацептивів

Як продемонстровано на табл. 2, частота виявлення рецепторів до прогестерону (ПР) у фолікулярній фазі менструального циклу у здоровому епітелії шийки матки та при фонових процесах не перевищувала 20%, що співпадає з результатами інших авторів [5-7]. Слід звернути

увагу на вірогідне зниження кількості прогестеронових рецепторів у клітинах незміненого епітелію шийки матки серед жінок, що тривало застосовували мікродозовані КОК (III клінічна група), на відміну від жінок із решти досліджуваних груп (рис. 2).

Таблиця 2

Наявність рецепторів до прогестерону у біоптатах шийки матки у досліджуваних жінок до призначення КОК та наприкінці дослідження, абс.ч.(%)

Результати гістологічного дослідження	I (n=30)		II (n=30)		III (n=30)		IV (n=30)	
	до	після	до	після	до	після	до	після
Дисплазія I ст.	9 (30,0)	6 (20,0)	9 (30,0)	7 (23,3)	11 (36,7)	1* (3,3)	8 (26,7)	7 (23,3)
Дисплазія II ст.	-	2 (6,7)	-	2 (6,7)	-	1 (3,3)	-	3 (10,0)
Дисплазія III ст.	-	1 (3,3)	-	1 (3,3)	-	-	-	1 (3,3)
Ендоцервікоз	1 (3,3)	-	1 (3,3)	1 (3,3)	-	-	1 (3,3)	1 (3,3)
Папіломи ш/ матки	3 (10,0)	-	3 (10,0)	-	3 (10,0)	-	2 (6,7)	-
Лейкоплакія ш/ матки	1 (3,3)	-	-	-	1 (3,3)	-	1 (3,3)	1 (3,3)
Істинна ерозія ш/ матки	-	-	-	-	-	-	-	-
Травматичні зміни ш/ матки	1 (3,3)	-	1 (3,3)	-	-	-	-	-
Незмінений епітелій ш/ матки	3 (10,0)	4 (13,3)	4 (13,3)	3 (10,0)	6 (20,0)	1* (3,3)	6 (20,0)	5 (16,7)

Примітки: * – відмінність до та після спостереження вірогідна при $p < 0,05$

Як відображено на рис. 2, в ураженнях цервікального епітелію, що зумовлені дією ВПЛ, навпаки, майже у всіх випадках виявлялися рецептори до прогестерону, причому їх кількість майже не зменшувалась після застосування

оральних контрацептивів, за винятком III групи, де продемонстроване вірогідне зниження кількості прогестеронових рецепторів на тлі прийому мікродозованих КОК ($p < 0,05$).

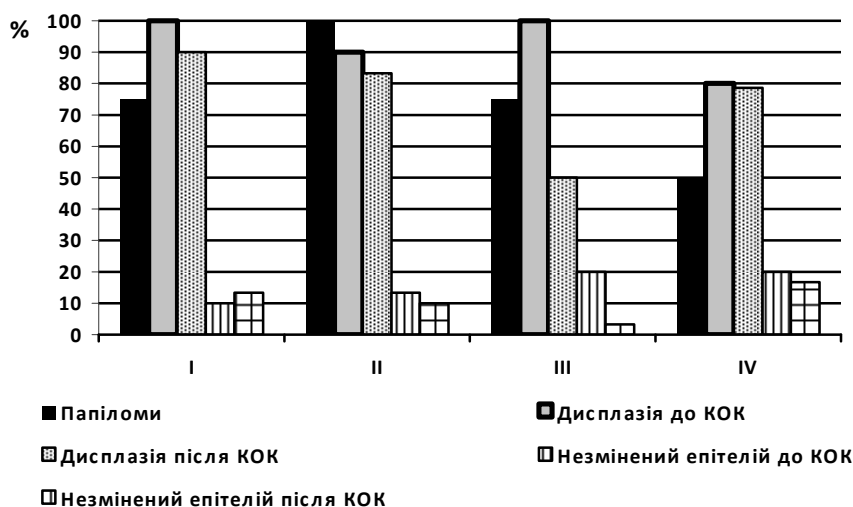


Рис. 2. Відносна кількість прогестеронових рецепторів у біоптатах незміненого епітелію шийки матки та з ураженнями, що викликані ВПЛ, до та після застосування оральних контрацептивів

Однією із найважливіших характеристик впливу статевих стероїдних гормонів на цервікальний епітелій, на думку багатьох авторів, є співвідношення ЕР/ПР [5-7]. Як продемонстровано на рис. 3, співвідношення ЕР/ПР до призначення КОК у здорових тканинах та при фонових процесах шийки матки не перевищувало 10. Після застосування КОК відмічалася тенденція до збільшення співвідношення ЕР/ПР, що говорить про підвищення естрогенного впливу на епітелій. Найбільш виражені зміни зафіксовані у жінок III клінічної групи, де після застосування КОК співвідношення ЕР/ПР збільшилося з 4,33 до 29, що є статистично вірогідним ($p < 0,05$). Отримані дані відображають процеси зменшення кількості ПР з одночасним підвищенням ЕР, що відбувається під впливом КОК, насамперед мікродозованих препаратів.

При обчислюванні співвідношення ЕР/ПР у

ВПЛ-індукованих процесах епітелію шийки матки спостерігалися низькі значення ЕР/ПР за рахунок досить високої частоти знаходження прогестеронових рецепторів у цих тканинах. Після застосування КОК ЕР/ПР у папіломах неможливо було обчислити, оскільки відбувалася елімінація папілом наприкінці дослідження. ЕР/ПР у диспластично зміненому епітелії мало помірну тенденцію до збільшення під впливом КОК, особливо у жінок, що отримували мікродозовані оральні контрацептиви (III група), у яких ЕР/ПР збільшилося з 0,18 до 1 ($p < 0,05$).

Отже КОК спроможні змінювати кількість естрогенових та прогестеронових рецепторів та їх співвідношення у цервікальному епітелії. Найбільшою здатністю щодо впливу на рецептори до стероїдних гормонів володіють саме мікродозовані оральні контрацептиви.

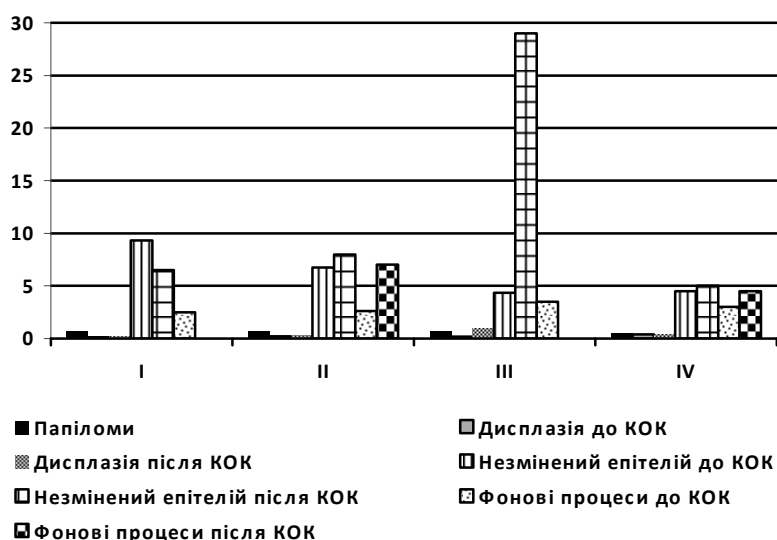


Рис. 3. Співвідношення ЕР/ПР у здорових та патологічних біоптатах цервікального епітелію у досліджуваних жінок до та після тривалого застосування комбінованих оральних контрацептивів

При проведенні кореляційного аналізу (побудова кореляційних таблиць за Пірсоном) було виявлено ряд важливих закономірностей. Частота виявлення рецепторів до естрадіолу у нормальному епітелії негативно корелює з наявністю дисплазії у майбутньому ($R = -0,83$, $p < 0,05$), що при подальшому вивченні може бути дуже важливим прогностичним маркером розвитку передракових процесів шийки матки у ВПЛ-інфікованих жінок. Відповідно, величина ЕР/ПР співвідношення негативно корелює з наявністю дисплазії цервікального епітелія ($R = -0,85$, $p < 0,05$). Частота виявлення прогестеронових рецепторів мала сильний позитивний кореляційний

зв'язок із наявністю передракових процесів шийки матки ($R = 0,89$, $p < 0,05$).

Таким чином, проведене дослідження дозволило вивчити особливості рецепторного апарату цервікального епітелію у ВПЛ-інфікованих жінок, що отримували різні види оральної контрацепції. Найменший негативний вплив на рецепторний апарат відбувається при застосуванні мікродозованих КОК, більш того, гормональний фон, який вони створюють, сприяє нормалізації ЕР/ПР у епітелії шийки матки. Завдяки цьому покращуються проліферативні процеси і формуються оптимальні умови для очищення шийки матки від клітин, інфікованих ВПЛ, шляхом фізіологічної десквамації поверхових шарів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вакулєнко Г.О., Захарцева Л.М., Коханєвич Е.В. Етіотропне лікування хворих на початкові форми раку шийки матки в залежності від патогенетичного варіанту // Матеріали Х з'їзду онкологів України. – К., 2001. – С. 34-39.
2. Волошина Н.Н., Пилипенко Э.В., Плєхун Т.Г. Частота зустрічаємості генітальних інфекцій при дисплазіях шийки матки різної ступені тяжесті // Матеріали Х з'їзду онкологів України. – К., 2001. – С. 49-52.
3. Прилепская В.Н. Гормональная контрацепция – М.: Медпресс, 1998. – 258с.
4. Яглов В.В. Клиническая фармакотерапия в гинекологии “Логест” - контрацептив нового поколения // Гинекология. – 2000. – Т.2, №2. – С. 25-26.
5. Coelho F.R., Prado J.C., Pereira Sobrinho J.S. Estrogen and progesterone receptors in human papilloma virus-related cervical neoplasia // Braz. J. Med. Biol. Res.– 2004. – Vol. 37, N1. – P. 83-88.
6. Konishi I., Fujii S., Nonogaki H. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors, progesterone receptors, Ki-67 antigen, and human papillomavirus DNA in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix // Cancer. – 1991. – Vol. 68, N 6. – P. 1340-1350.
7. Monsonogo J., Magdelenat H., Catalan F. Estrogen and progesterone receptors in cervical human papillomavirus related lesions // Int. J. Cancer. – 1991. – Vol.48, N 4. – С. 533-539.



УДК 616.345-072.1:616.992-08

О.М. Власова

**ЕНДОСКОПІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ
ЛІКУВАННЯ КАНДИДОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ**

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра гастроентерології та терапії ФПО
(зав.- д.мед.н., проф.Ю.М. Степанов)*

Ключові слова: слизова оболонка товстої кишки, ректороманоскопія, кандидоз
Key words: bowel mucosa, rectoromanoscopy, candidosis

Резюме. В статтє рассмотрєна проблемє діагностики кандидоза кишечника. Изучєна ефективностть комплексного антимикотического лечения по изменению показателей микробиоциноза кишечника и эндоскопической картине слизистой толстой кишки. Обследовано 60 больных с кандидозом толстого кишечника (КТК). Установлено, что у больных с КТК не выявлено специфических эндоскопических изменений слизистой оболочки толстой кишки, в нашем исследовании у больных преобладали явления субатрофии до и после лечения. Исследование микрофлоры кала выявило дисбиоз у 100 % больных, с преобладанием декомпенсированных (41,66 %) и субкомпенсированных (48,33 %) форм. Комплексная антимикотическая терапия привела к существенному улучшению показателей дисбиоза, что обуславливает необходимость ее применения. Эффект проведенной терапии четко виден на динамике эрадикации *Candida albicans* с Ig 4 КУО/г (5,61 ± 0,17) до (0,48 ± 0,21) ($p < 0,0001$).

Summary. The article regards the problem of bowel candidosis diagnostics. There was studied the efficiency of a complex antimycotic treatment for change of bowel microbiocenosis parameters and endoscopic signs of bowel mucosa. 60 patients with bowel candidosis (BC) were examined. There was established that in patients with BC the specific endoscopic changes in bowel mucosa were not revealed, signs of subatrophy before and after treatment predominated. The examination of stool microflora revealed disbiosis in 100% of patients with prevalence of decompensated (41,66%) and subcompensated (48,33%) forms. Complex antimycotic therapy led to a significant improvement of disbiosis parameters and stipulated the necessity of its usage. The effect of carried out therapy was clearly seen by dynamics of *Candida albicans* eradication from Ig 4 NCU/g (5,61 ± 0,17) to (0,48 ± 0,21) ($p < 0,0001$).

Кандидоз кишечника – патологічний процес, в основі якого лежить надмірне зростання грибів роду *Candida*: первинне – у шлунково – кишковому тракці, вторинне - в інших ділянках (слизових оболонках геніталій, бронхів, паренхіматозних органах) [1, 3, 5]. Кандидоз – найбільш розповсюджене грибкове захворювання, на частку якого припадає більшість грибкових уражень. Гриби роду *Candida* лідирують серед збудників кандидозу не тільки органів травлення, але й інших глибоких мікозів. Інфекції, які викликає *C. albicans*, - ендогенні, джерелом є колонії на власних слизових оболонках пацієнта [2, 4, 6].

Діагноз встановлюється при наявності наступних критеріїв: синдром кишкової диспепсії, лабораторно підтверджений дисбіоз кишечника, ріст *Candida spp.* понад 1000 КОЕ/г при посіві калу, ендоскопічні дослідження кишечника з цитологічним вивченням колонобіоптатів на наявність дріжджеподібних клітин або нитей міцелію. Не існує єдиної думки фахівців відносно пріоритетності інструментальних (в тому числі ендоскопічних) або лабораторних методів дослідження. Ці обставини і зумовили характер виконаного дослідження.

Мета дослідження – ендоскопічна оцінка ефективності лікування кандидозу товстої кишки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для вирішення завдання було обстежено 60 хворих гастроентерологічного профілю з кандидозом товстої кишки (КТК).

Верифікація клінічного діагнозу проводилася за оцінкою скарг, анамнезу, клінічної картини, лабораторних показників (загальноклінічних, мікробіологічних), інструментальних методів досліджень (фіброколоноскопія, сигмоскопія, ректороманоскопія). Клінічна картина вивчалася за єдиною методикою з використанням стандартизованої “Карті обстеження хворого”. Дослідження вмісту мікрофлори товстої кишки, стану імунологічного захисту та цитологічне дослідження біоптатів слизової оболонки товстої кишки проводили від 1 до 20 дня лікування.

Для досягнення мети роботи дослідження включало три етапи.

Перший етап включав клініко-лабораторне обстеження хворих під час стаціонарного та амбулаторного лікування з метою діагностики кандидозу товстого кишечника (КТК).

Другий - лікування пацієнтів, яке переслідувало такі завдання: корекцію фонових захворювань, призначення антимікотичного препарату натаміцину, нормалізацію мікрофлори (пробіовіт) та імунокоригувальну терапію (ехінацея).

Вибір цих препаратів був зумовлений даними літератури про їх потенційну здатність модифікувати мікробну екологію та розповсюдженість у клінічній практиці.

Пацієнти отримували комплексну антимікотичну терапію – натаміцин 100 мг 4 рази на добу протягом 10 днів, пробіовіт по 1 капсулі 2 рази на добу 14 днів, ехінацею - ратіфарм по 1 таблетці 2 рази на добу 30 днів.

Третій етап включав клініко-лабораторне обстеження хворих після стаціонарного та амбулаторного лікування, з метою контролю проведеного лікування.

З метою вивчення органічних еквівалентів КТК проведено ендоскопічне дослідження (ректороманоскопія, сигмоскопія, колоноскопія) слизової оболонки товстої кишки у хворих із цитологічним дослідженням.

Дослідження проводились за допомогою ендоскопів різних модифікацій фірми OLYMPUS (Японія), в тому числі колоноскопів CF – LB₂ і CF – LB₃ і ректороскопів (SD – 9L AE) Olympus CLE – 4U.

Після візуального огляду слизової оболонки товстої кишки використовувалась прицільна біопсія на рівні 10 см від анусу з наступним цитологічним дослідженням біоптатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При ендоскопічному дослідженні товстої кишки у хворих із КТК у 13 (21,41 %) хворих слизова оболонка виглядала незміненою. У 13 (21,41 %) випадках спостерігались катаральні зміни, у 24 (41,38 %) – субатрофічні порушення слизової оболонки товстої кишки, у 8 (13,79 %) – атрофічні зміни.

У хворих із КТК при цитологічному дослідженні мазків слизової оболонки товстої кишки виявлені дріжджеподібні клітини або ниті міцелію у 15 (28,2 %) випадках, не знайдено у 38 (71,7%)(рис. 1).



Рис. 1. Розподіл хворих із КТК за наявністю у цитологічному дослідженні дріжджеподібних клітин

Напевно, необхідно врахувати морфологічно-функціональні особливості товстої кишки (епітеліальна вистилка, представлена циліндричним епітелієм, до якого *Candida albicans* менш тропна, та процеси резорбції). У ТК кандидоз реалізується частіше без інвазії до епітелію, але за рахунок подразнення органу метаболітами *Candida* та других представників мікст-компонента, продуктами мікробного розладу поживних речовин, резорбції алергенів та імуносупресивних метаболітів грибів.

Мікробіологічні дослідження якісного та кількісного складу мікрофлори хворих виявили наявність дисбіотичних розладів у 100% досліджених хворих. Так хворих з еубіозом не виявлено, всі пацієнти мали дисбіотичні розлади з домінуванням субкомпенсованої (48,33%) та декомпенсованої (41,66%) форм. Дисбаланс мікрофлори ТК, головним чином, був зумовлений зниженням основних симбіонтів товстокишкового мікробіоценозу, тобто біфідо- (58,3 %) та лактобактерій (36,7 %); підвищеним рівнем *Escherichia coli* (45%), збільшенням концентрації

її гемолітичних біоварів (15%), лактозонегативних (5 %) та зі зниженою ферментивною активністю (1,7 %), появою умовно-патогенних мікроорганізмів родів *Enterobacter* (8,3 %), *Serratia* (6,7 %), *Klebsiella* (10 %). Спостерігався високий відсоток виявлення підвищеного рівня кишкової палички та умовно патогенних ентеробактерій у хворих на КТК, що сприяє підвищенню пулу токсичних речовин, підвищує рівень ендогенної інтоксикації, викликає складний імунний відгук.

Аналізуючи карти обстеження хворих, ми зробили висновок, що залежність ендоскопічної картини у хворих із КТК від провідного клінічного симптому – проносу зворотна, вірогідна, помірної сили, підтверджена кореляційним відношенням ($r = -0,29, p < 0,05$). Залежність цитологічної картини у хворих від рівня імунологічного показника СД4(%) ($r = 0,35, p < 0,05$) та кількості кандид прямиа, вірогідна, помірної сили ($r = 0,34, p < 0,05$). Кореляційні зв'язки між рівнем кандид у мікробіологічному дослідженні та основними показниками відображені на рис. 2.

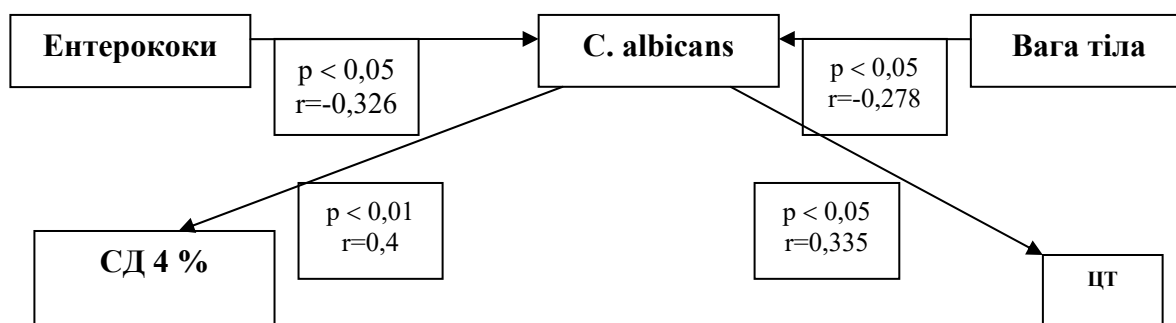


Рис. 2. Кореляційне співвідношення між основними показниками

Третій етап нашої роботи включав клініко-лабораторне обстеження хворих після стаціонарного та амбулаторного комплексного антимікотичного лікування, з метою контролю проведеної терапії.

Під впливом лікування в усіх хворих була позитивна динаміка клінічних показників: зменшилися вияви метеоризму, бурчання у животі, випороження набули форми.

При ендоскопічному дослідженні товстої кишки у 14 (28,57 %) хворих слизова оболонка виглядала незмінною. У 11 (22,45 %) випадках спостерігались катаральні зміни, у 21 (42,86 %) –

субатрофічні порушення слизової оболонки товстої кишки, у 3 (6,12 %) – атрофічні зміни (рис. 3).

При цитологічному дослідженні мазків слизової оболонки товстої кишки виявлено дріжджеподібні клітини або ниті міцелію у 13 (28,26 %) випадках, не знайдено – у 33 (71,73 %).

Таким чином, проведене цитологічне дослідження колобіопатів дозволило об'єктивізувати відсутність цитологічних даних як критеріїв для визначення КТК.

Порівняльний аналіз стану слизової оболонки товстої кишки на макроскопічному рівні не дозволив окреслити специфічні ознаки КТК. У

нашій роботі у пацієнтів найчастіше зустрічалися субатрофічні зміни (41,38 %). Після лікування стан слизової оболонки поліпшився, кількість хворих з атрофічними змінами зменшилася з 13,79 % до 6,12 % (рис.3).

Аналіз результатів дослідження показав, що у хворих із КТК після лікування спостерігалася позитивна динаміка змін кількісного та якісного

складу мікрофлори ТК. Кількість хворих з декомпенсованим (Д ІІІ) та субкомпенсованим (Д ІІ) дисбіозом значно зменшилася – у 7,3 раза ($p < 0,001$) та 1,5 раза, з компенсованою (Д І) зросла у 7 ($p < 0,01$) разів. Після лікування спостерігалось повне відновлення мікрофлори у 12 (23,1%) хворих.

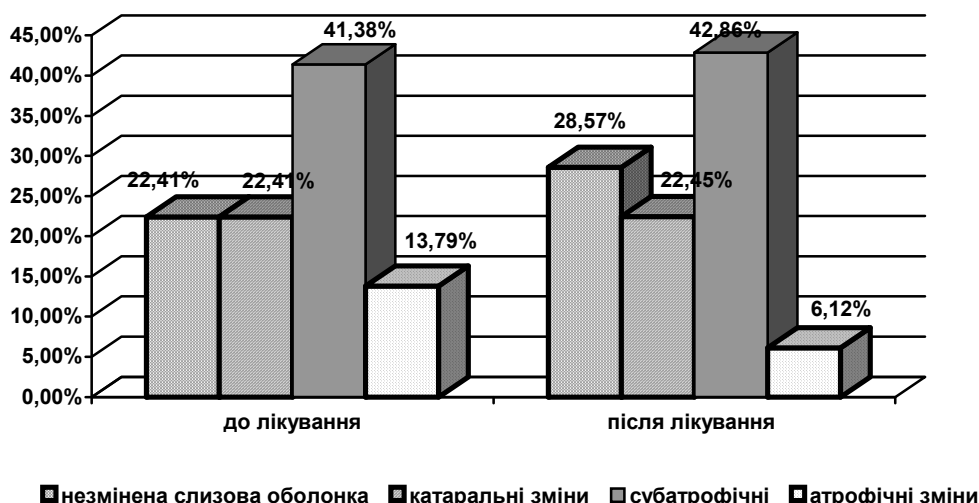


Рис.3. Ендоскопічна картина товстої кишки

Так, поліпшення мікробіоценозу спостерігалось у 40 (76,9%) хворих після терапії, динаміка відсутня у 9 (17,3 %), стан мікрофлори погіршився у 3 (5,8 %) пацієнтів.

Ефект проведеної терапії чітко простежується на динаміці ерадикації *Candida albicans* з Іг 4 КУО/г ($5,61 \pm 0,17$) до ($0,48 \pm 0,21$) ($p < 0,0001$).

ВИСНОВКИ

1. Ендоскопічне дослідження (ректоромано-, сигмо-, колоноскопія) у більшості хворих на КТК (76,58 %) не дає специфічних діагностично значущих ознак. При цьому у 22,41 % хворих на кандидоз товстої кишки ендоскопічні ознаки патології не виявляються зовсім.

2. Дисбіоз хворих на КТК характеризується домінуванням субкомпенсованої (48,33 %) та декомпенсованої (41,66 %) форм. При цьому для дисбалансу мікрофлори було найбільш харак-

терним зниження біфідо- (58,3 %), лактобактерій (36,7 %) та наявність мікст-інфекції (*Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*).

3. Комплексне лікування призводить до покращення показників форм дисбіозу ($M \pm m$) з ($2,31 \pm 0,09$) до лікування - до ($1,19 \pm 0,12$) після ($p < 0,001$). Ефект проведеної терапії чітко простежується на динаміці ерадикації *Candida albicans* з Іг КУО/г ($5,61 \pm 0,17$) до ($0,48 \pm 0,17$) ($p < 0,0001$) та збільшення кількості біфідо- Іг КУО/г ($7,30 \pm 0,16$) до ($7,79 \pm 0,02$) і лактобактерій Іг КУО/г ($5,29 \pm 0,25$) до ($5,38 \pm 0,2$).

4. У діагностиці кандидозу товстої кишки має найбільшу ефективність саме комплексний підхід, що полягає в необхідності не тільки ендоскопічного дослідження, але й обов'язкової культуральної оцінки параметрів калу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дзяк Г.В., Залевський В.І., Степанов Ю.М. Функціональні захворювання кишечника (Діагностика та лікування): Метод. посібник. – Дніпропетровськ:ІПП «Ліра ЛТД», 2004.-200с.
2. Златкина А.Р. Современные подходы к коррекции дисбактериоза // Рос. журн. гастроэнтерол., ге-

- патол. и колопроктол. – 1999. – №3. – С. 64 - 67.
3. Златкина А. Р., Исаков В. А., Иваников И. О. Кандидоз кишечника как новая проблема гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гематолог., колопроктол. – 2001. – №6. – С.33-39.
4. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. При-

рода инфекции, механизмы агрессии и защиты. Лабораторная диагностика, клиника и лечение. – М.: Триада, 2000. – 471с.

5. Сучасні погляди на проблему дисбіозу кишечника та терапевтичні аспекти відновлення еубіозу: Посіб. для лікарів / Г.В. Дзяк, І.І. Гриценко.

Л.Р. Шостакович-Корецька, В.І. Залевский. – К.: Здоров'я, 2004. – 40с.

6. Шевяков М.А. Диагностика и лечение кандидоза кишечника // Сучасна гастроентерологія. – 2004. - №3. – С.56-59.



УДК 616.314-001.4-084

О.О. Фастовець

ДИСПАНСЕРИЗАЦІЯ ХВОРИХ НА ПАТОЛОГІЧНЕ СТИРАННЯ ЗУБІВ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра ортопедичної стоматології
(зав. – д. мед. н., проф. В.Г. Помойницький)

Ключові слова: патологічне стирання зубів, диспансеризація
Key words: pathological tooth wear, prophylactic medical examination

Резюме. Проведенное клинико-эпидемиологическое наблюдение среди 2053 работающих на горно-обогатительном комбинате в возрасте до 40 лет в течение 3 лет позволило автору впервые разработать и рекомендовать к практическому применению организационно-методологические основы диспансеризации больных с патологическим стиранием зубов. В статье изложены особенности динамического наблюдения данного контингента больных, принципы формирования диспансерных групп в зависимости от наличия факторов риска, причины возникновения и механизмов развития заболевания, характера течения патологического процесса, выраженности компенсаторно-приспособительных реакций, а также определен объем диагностических и лечебно-профилактических мероприятий с указанием форм учета и оценки эффективности проводимой диспансеризации.

Summary. Carried out over a 3 years' period clinical-epidemiological research among 2053 workers of ore-mining combine under age of 40 years allowed the author for the first time to create and to recommend for practical using organization-methodological basics of prophylactic medical examination of patients with pathological tooth wear. In the article the peculiarities of dynamic supervision of this contingent of patients, principles of formation of prophylactic medical examination groups according to presence of risk factors, causes and mechanism of disease development, character of pathological process course, expressiveness of compensatory-adaptive reactions are presented; the volume of diagnostic, therapeutic and preventive measures with instructions for registration and estimation of effectiveness of carried out work is determined.

Хоча диспансеризація є тільки часткою стоматологічної профілактики, оскільки включає лише лікувально-оздоровчі розділи для здорових, а також заходи вторинної і третинної профілактики для хворих, її медичну та економічну значущість важко переоцінити [2]. Поруч із тим, якщо диспансерне обслуговування з приводу карієсу і пародонтопатології достатньо розроблено та широко впроваджено на стоматологічному прийомі, то методологічне забезпечення організації спеціалізованої допомоги при

патологічному стиранні зубів майже відсутнє. Обґрунтуванням доцільності диспансеризації даного контингенту хворих є висока розповсюдженість захворювання, яке при відсутності відповідного лікування призводить до значних функціонально-естетичних розладів у зубощелепному апараті [1]. На наш погляд, зниження інтенсивності патології, зокрема, серед осіб молодого віку, можна досягти за рахунок диспансеризації – систематичного лікарського спостереження з метою раннього виявлення, а також

своєчасного лікування і профілактики. Мета роботи - на підставі здійснених досліджень розробити організаційні форми і методи диспансерного обслуговування хворих на патологічне стирання зубів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами проведено клініко-епідеміологічне спостереження 2053 робітників гірничо-збагачувального комбінату віком від 16 до 40 років, серед яких переважали чоловіки (65,4±1,0%). Дослідження здійснювалось протягом 3 років в рамках щорічних профілактичних оглядів, які передбачали стоматологічне обстеження з діагностикою втрати твердих тканин зубів [1]. Характер перебігу патологічного процесу аналізувався з урахуванням вікового і гендерного факторів, наявності виробничих шкідливостей, присутності фонової патології, а також впливу місцевих чинників, серед яких реєстрували вид прикусу, дефекти окремих зубів і зубних рядів, зубошелепні деформації, раціональність протезування. На підставі отриманих даних, оброблених із застосуванням програмного засобу MS Excel 2003, визначали потребу та характер динамічного спостереження хворих на патологічне стирання зубів, принципи формування диспансерних груп та обсяг діагностичних і лікувально-профілактичних заходів з приводу захворювання.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Внаслідок проведеного дослідження встановлено, що поширеність патологічного стирання зубів серед зазначеного контингенту дослідних становить 27,6±1,0%. При цьому лише 6,5±1,0% виявлених хворих звернулися до стоматолога, попри те, що 34,9±2,0% з них потребували терапевтичного втручання, 12,9±1,4% - ортопедичного лікування, в решті випадків існувала необхідність превентивних заходів для запобігання подальшій втраті твердих тканин зуба.

Здійснена оцінка впливу етіологічних чинників з урахуванням клінічних ознак патологічного процесу дозволила нам відзначити наступні особливості ведення хворих у рамках диспансеризації: по-перше, прогресуючий характер втрати емалі і дентину зумовлює неможливість вилікування внаслідок разового і навіть багаторазового відвідування стоматолога; по-друге, складність донозологічної діагностики хвороби при відсутності кількісних критеріїв; по-третє, тяжкість ускладнень і необхідність третинної профілактики; по-четверте, велика вірогідність фонової патології, що впливає на перебіг захворювання. Враховуючи саме останню обста-

вину, постановка на облік доцільна не тільки на спеціалізованому стоматологічному прийомі, але й під час диспансеризації хворих загальносоматичного профілю. Виявлення осіб, що підлягають подальшому спостереженню, необхідно проводити при профілактичних оглядах, бажано планових, наприклад, в організованих колективах, а також при зверненнях за власною ініціативою.

Проведений нами підрахунок вказує на необхідність лікарського навантаження від 2,0 до 6,25 УОП на кожного хворого для діагностики патологічного стирання зубів у рамках диспансеризації, що не завжди можливо на масовому прийомі. Відомо, що, відповідно до нормативних документів, кожний стоматолог, незалежно від профілю, має здійснювати первинні профілактичні заходи у відведений бюджет робочого часу. Однак аналіз практичної діяльності лікарів свідчить, що вони зайняті в основному лікувальною роботою. До того ж, захворювання потребує втручання як терапевта, так і ортопедо-стоматолога, а в результаті залишається поза увагою жодного з них. Реальним шляхом вирішення виниклої проблеми є вдосконалення організаційної структури шляхом перенесення частки навантаження на спеціально підготовлений середній медичний персонал, тоді як обов'язком лікаря стане планування диспансерного обслуговування. Слід також зауважити, що санація порожнини рота (основна форма диспансеризації), на жаль, не передбачає ортопедичну допомогу, якої потребують хворі на патологічне стирання зубів.

Перш ніж перейти безпосередньо до принципів формування диспансерних груп, необхідно звернути увагу, що термін «патологічне стирання зубів» поєднує досить різні за походженням та характером перебігу захворювання, що, відповідно, потребують різного лікування. Тому для виділення у групу слід враховувати не тільки тяжкість (стадію) патологічного процесу, а й виразність компенсаторно-приспосувальних реакцій і наявність факторів ризику. Групи повинні відрізнятися не тільки за станом твердих тканин зубів, а й за метою і задачами диспансеризації.

Локалізоване патологічне стирання, як правило, є наслідком місцевих факторів (дефекти і деформації зубних рядів, особливості прикусу, помилки при протезуванні тощо) - у таких випадках достатньо проведення раціонального протезування або ортодонтичного лікування. Усунення етіологічного чинника забезпечує припинення надмірного стирання, а хворі не підлягають динамічному спостереженню.

У свою чергу, етіопатогенез генералізованого патологічного стирання більш різноманітний. Серед причин, які викликають повсюдну втрату твердих тканин, можна назвати шкідливі виробничі чинники, які, зрозуміло, в першу чергу, потребують оптимізації умов праці, тоді як стоматологічне лікування захворювання буде цілком симптоматичним.

Найбільш сприятливий перебіг, який можливо розглядати як варіант норми, спостерігається при надмірному стиранні, зумовленому конституційними особливостями, зокрема, мінеральною щільністю кістяка та твердих тканин зуба на тлі підвищеного тону м'язів у гіперстеніків [5]. У таких пацієнтів заходи ремінералізуючої терапії не проводяться, їх ведення полягатиме у превентивному ортопедичному лікуванні.

Патологічне стирання зубів може бути не тільки самостійним захворюванням, а й симптомом загальної патології, яка характеризується порушенням мінерального обміну, в результаті чого утворюється структура твердих тканин зуба, яка нездатна сприйняти значне оклюзійне навантаження та схильна до інтенсивної абразії [3]. Лікування даного контингенту хворих повинно бути комплексним.

У патогенезі захворювання, окрім абразивного компоненту, визначальна роль може належати ерозії, що встановлено нами у осіб молодого віку на тлі підвищеної кислотності ротового середовища різного генезу [4]. Саме ця форма має найбільш злоякісний перебіг та потребує ранньої діагностики і своєчасного лікування.

Формування груп «динамічного спостереження» відбувається під час профілактичних оглядів. Комплекс діагностичних заходів для їх створення наведений в таблиці. Група Д I – здорові особи з фізіологічним стиранням зубів та сприятливим анамнезом. У віці 25-40 років нормальним є стирання зубців у різців і згладжування горбів премолярів й молярів; для 40-50-річних осіб – стирання у межах емалі зуба; у осіб віком 50 років і старше – оголення емалево-дентинної межі і поверхневих шарів дентину, поява площин на місці ріжучого краю фронтальних зубів [1].

Як видно, критерії фізіологічного стирання досить суб'єктивні, що утруднює діагностичний процес. Тому особам віком до 40 років, що мають ознаки суттєвого стирання зубів, рекомендовано поглиблене клініко-лабораторне дослідження та динамічне спостереження протягом трьох років у групі Д II – практично здорових. Треба зауважити, що дана диспансерна група

найбільш різнопланова за своїм складом і є проміжною ланкою між здоровими та хворими. До неї належать особи, що мають фонову патологію, здатну прискорити стирання зубів (захворювання ШКТ, ендокринна патологія тощо) [3]. У групу Д II слід також зараховувати осіб, що мають шкідливі чинники на виробництві, як абразивні (пил), так і ерозивні (кислоти). Виходячи з того, що, безсумнівно, значну роль у патогенезі захворювання відіграють бруксизм та бруксоманія, хворі із зазначеною патологією при відсутності клінічної симптоматики надмірного стирання зубів належать до групи Д II. Анатомо-фізіологічні передумови, які за певних обставин можуть визначати патогенетичні ланки надмірної втрати емалі і дентину, зокрема, деякі види прикусу, теж визначають відповідність другій диспансерній групі. Сюди ж треба віднести хворих із виразним стиранням зубів, але в стадії тривалої ремісії, тобто стабілізації процесу протягом трьох років та більше. Метою спостереження диспансерної групи Д II є етіопатогенетичне превентивне лікування захворювання, спрямоване на запобігання прогресуванню втрати твердих тканин зуба (табл.).

У хворих, що входять до групи Д III, діагностується компенсована форма патологічного стирання зубів – втрата емалі і дентину, що не відповідає віку, але клінічні ознаки зниження міжальвеолярної висоти маловиражені (при розмовній пробі відстань між передніми зубами не перебільшує 6-8 мм). У таких випадках доцільне консервативне лікування, відновлення втрачених твердих тканин зуба, а також інтенсивна ремінералізуюча терапія за показаннями, але головним є систематичне спостереження за перебігом патологічного стирання і протезування бокових зубів для утримання висоти прикусу. Мета диспансеризації в даній групі – запобігання переходу захворювання в більш тяжку форму, а задача полягає у проведенні адекватних лікувально-реабілітаційних заходів до повного клінічного видужання.

Група Д IV – хворі, які потребують особливого лікарського спостереження і ортопедичного лікування та мають субкомпенсований і декомпенсований перебіг захворювання. Мета диспансеризації у них – ліквідація ускладнень і відновлення втрачених тканин зуба, задача – проведення підтримуючого лікування і реабілітаційних заходів. Для цієї групи при контрольних оглядах велике значення має оцінка стану зубних протезів за чотирма інтегральними критеріями: естетика, функціональність, віднов-

лення анатомічної форми зубів, якість поверхні протеза. Сприятливим виходом лікування цих пацієнтів треба вважати не тільки повне одужання, яке реєструється в середньому в 65% випадків, а й поліпшення стану, що характеризується відновленням анатомічної форми зубів, висоти нижнього відділу обличчя, функції жування та естетики.

Кожний хворий при узяті його на диспансерний облік проходить загальний стоматологічний огляд і необхідні для уточнення діагнозу лабораторно-інструментальні дослідження, після чого складається план лікувально-оздоровчих заходів, в якому визначається кратність спостережень у лікаря, періодичність відвідувань, строки консультацій. Медичні обстеження, первинні і чергові (поглиблені і контрольні), дозволяють визначитись із діагнозом, рекомендувати терапевтичні і профілактичні заходи, визначити ефективність попередніх реко-

мендацій. В рамках диспансеризації хворому рекомендують дієтичне харчування, оптимізацію умов праці на шкідливому виробництві тощо. В цілому при диспансеризації хворих на патологічне стирання зубів потрібно дотримуватися загальних видів профілактики, сформульованих на Нараді експертів ВООЗ (1977). Особливе значення у запобіганні прогресуючій втраті твердих тканин зубів надається гігієні порожнини рота. В свою чергу дієтотерапію слід розглядати не тільки як первинну профілактику, але і як захід патогенетичної терапії. Основними медичними документами для обліку і контролю диспансерних заходів, що здійснюються, є амбулаторна карта (уч.ф.043-у), де фіксується дата контрольної явки, контрольна карта диспансерного спостереження (уч.ф.030-у), карта обліку диспансеризації (уч.ф.031-у), журнал профілактичних оглядів (уч.ф.049-у), карта підлеглого періодичному огляду (уч.ф.046-у).

Схема диспансерного спостереження хворих на патологічне стирання зубів

Диспансерна група	Частота спостереження (на рік)	Діагностичні заходи	Лікувально-профілактичні заходи	Критерії ефективності диспансеризації
Д II	1	Стоматологічний огляд зі збиранням анамнезу, визначення висоти нижньої третини обличчя, оклюзіографія, електроодонтометрія, біохімічний аналіз ротової рідини (рН, вміст магнію), мікробіологічне дослідження зскрібка з язика	Дієтотерапія, спрямована на нормалізацію кислотно-лужної рівноваги, ремінералізуюча терапія (полівітаміни, мінеральні комплекси, препарати магнію), раціональна гігієна порожнини рота, оптимізація умов праці, виготовлення профілактичних кап	Стирання твердих тканин в межах фізіологічного, стабілізація патологічного процесу
Д III	2	Додатково: виготовлення та аналіз діагностичних моделей	Додатково: утримання висоти прикусу на незнімних протезах, відновлення дефектів коронок зубів	Відсутність прогресування втрати твердих тканин зуба, переведення до групи Д II
Д IV	2	Додатково: електроміографія, міотонометрія, ортопантомографія, оцінка якості здійсненого ортопедичного лікування	Відновлення міжальвеолярної висоти шляхом протезування, перебудова рефлексів зубощелепної системи, артропротекторна терапія, зниження психоемоційного навантаження	Відсутність патологічних змін з боку скронево-нижньощелепного суглоба та жувальних м'язів, переведення до групи Д II

Якість і ефективність диспансерної роботи лікарів і медичних закладів визначають за підсумованими основними показниками, які характеризують обсяг лікувально-профілактичного процесу: повнотою охопту профілактичними оглядами населення в цілому і окремих контингентів; патологічним ураженням (кількості хворих на 1000 осіб, що оглянуто); розповсюдженістю, інтенсивності захворювання; обсягом диспансерного спостереження (кількості осіб з патологічним стиранням зубів, що знаходяться

під спостереженням, на 1000 населення); середньою кількістю диспансеризованих на 1 лікаря; віковим, статевим та професіональним складом диспансерних груп. Про ефективність диспансеризації свідчать наступні показники: динаміка переведення хворих з однієї групи до іншої; питома вага хворих зі стійкою стабілізацією патологічного процесу; питома вага хворих із прогресуванням захворювання; своєчасність взяття на диспансерний облік; додержання терміну періодичних оглядів; якість діагностики; повнота

і якість лікувально-профілактичних заходів; питома вага хворих, що не оглянуті протягом року. Аналіз диспансерної роботи з хворими на патологічне стирання зубів дозволить здійснювати планування і внесення корекції до технології проведення диспансеризації, здійснення профілактичних оглядів, зробіть можливою оцінку впливу різних етіопатогенетичних факторів, підвищить ефективність лікувально-профілактичних заходів.

ПІДСУМОК

Вперше розроблені нами схеми динамічного спостереження із зазначенням діагностичних до-

сліджень і лікувально-оздоровчих заходів дозволять покращити стоматологічну допомогу хворим із патологічним стиранням зубів за рахунок створення єдиної організаційно-методологічної системи. При цьому головними напрямками диспансеризації повинні бути повсякчасне спостереження за хворими та лікувально-оздоровчі заходи у здорових осіб із факторами ризику. Етіопатогенетична спрямованість диспансеризації є запорукою успішності профілактики, виявлення схильності до захворювання, ранньої діагностики, яка є передумовою успішного лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Біда В.І. Патологічне стирання твердих тканин зубів та основні принципи його лікування. – К.: ВАТ Вид-во «Київська правда», 2002. – 96 с.
2. Стоматологическая профилактика у детей / В.Г. Сунцов, В.К. Леонтьев, В.А. Дистель, В.Д. Вагнер. – М.: Медкнига; Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 344 с.
3. Фастовець О.О. Вплив ендо- та екзогенних факторів на стирання твердих тканин зубів // Укр.

стоматол. альманах. – 2006. – № 2. – С. 22 - 27.

4. Фастовець О.О. Мінералізуючі властивості слини за різних форм стирання зубів // Укр. стоматол. альманах. – 2005. - № 6. – С. 9-11.

5. Фастовець О.О. Структурно-функціональний стан кісткової тканини скелета при різних формах стирання зубів // Вісн. стоматології. – 2006. - № 3. – С.63-66.



УДК 616.31- 008.9:613.6:622.012.2-058.243.2

О.А. Глазунов

СТАН ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ У ПРАЦІВНИКІВ ЗАЛІЗОРУДНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра стоматології ФПО
(зав. – д. мед. н., проф. М.М.Гордіюк)*

Ключові слова: *тверді тканини зубів, гірничорудна промисловість, підземні робітники, несприятливі фактори виробництва*

Key words: *hard tooth tissues, ore-mining industry, underground workers, unfavorable factors of production*

Резюме. *В данном исследовании представлены результаты изучения клинического состояния твердых тканей зубов у подземных рабочих горнорудного производства Криворожского железорудного бассейна. Подтверждена высокая распространенность кариозного процесса (81,8%) и его интенсивность – КПУ – 5,06. Выявлены особенности клинических проявлений патологических процессов в твердых тканях зубов и показана их взаимосвязь с неблагоприятными факторами горнорудного производства.*

Summary. *In the presented research the data of clinical state of hard tooth tissues in the underground workers of mining industry of Kryvoy Rog ore-mining enterprise are presented. There was confirmed a high prevalence of caries process development (81,8%) and its intensity. There were revealed peculiarities of clinical manifestations of pathologic processes in hard tooth tissues and their link with harmful factors of ore-mining industry.*

Провідними факторами підземного залізорудного виробництва, яке має несприятливий вплив

на організм людини, є наступні: підвищена вологість повітря, залізорудний пил, бактеріальне

забруднення повітря в шахтах, вібрація і шум при роботі гірничорудного обладнання [4, 6]. Концентрація шахтного пилу на робочих місцях у середньому становить $28,2 \text{ мг/м}^3$, досягаючи рівня $66,6 \text{ мг/м}^3$, перевищуючи ГДК у 15,3 раза [15]. Рівні вібрації перевищують припустимі норми у 2,7 – 5,1 раза [10]. Робота гірничорудного і шахтного обладнання супроводжується шумом, інтенсивність якого посилюється у замкненому підземному просторі і досягає рівнів у 112 – 123 дБ, що перевищує припустиму норму в 40-120 разів [8].

Негативний вплив на стан здоров'я і організм підземних робочих має вимушене положення у процесі виробництва, відсутність природного освітлення, підвищена вологість повітря і коливання температури оточуючого середовища [4].

Доведено, що тривалий вплив сукупності несприятливих факторів гірничорудного виробництва негативно впливає на показники здоров'я гірничоробочих. Захворюваність даного контингенту в середньому становить 2548,4 на 10000,0, причому якщо у 11% гірничоробочих відмічаються вогнища хронічної інфекції, то у решти – хронічні соматичні захворювання. При цьому, зі збільшенням стажу роботи, відмічаються

більш тяжкі патологічні зміни в органах і системах, скорочуються строки ремісії хронічних захворювань, підвищуються показники сполученої патології в одного працюючого [8, 14].

Достатньо високим рівнем характеризується і стоматологічна захворюваність у робітників гірничорудної промисловості. Доведено негативний вплив залізрудного пилу, вібрації, температурних впливів на різні тканини зубощелепної системи [1, 2, 5, 7, 13].

Мета дослідження – вивчити стан твердих тканин зубів, оцінити інтенсивність і особливості клінічних проявів як каріозного процесу, так і не каріозних уражень твердих тканин зубів у залежності від умов праці і несприятливих впливів підземного гірничорудного виробництва.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено огляд порожнини рота і клінічну оцінку стану твердих тканин зубів у 1193 підземних робочих ВАТ “Криворізький залізрудний комбінат”, гірничорудних шахт “Батьківщина”, “Жовтнева”, “Гвардійська”, ім.Леніна.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, для обстеження відібрана вікова група 35-44 років, чоловічої статі.

Розподіл обстежених за професіями наведено на рисунку 1.

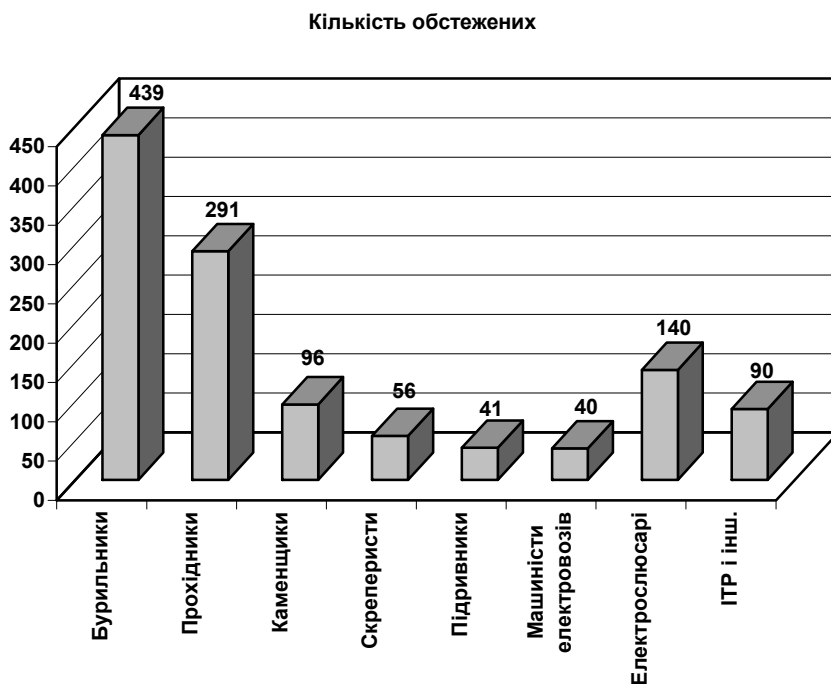


Рис. 1. Структура професій гірничорудного виробництва

Оцінку стану твердих тканин зубів проводили виходячи з наступних критеріїв: індекс поши-

реності та інтенсивності карієсу зубів (КПУ), колір та прозорість емалі, ураження твердих тка-

нин зубів некаріозного генезу, ступінь патологічного стирання зубів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведення клініко-епідеміологічних досліджень стану твердих тканин зубів у підземних робочих залізорудної промисловості показали, що найбільш висока поширеність карієсу зубів у бурильників – 99,4% і прохідників – 98,3% (табл.1).

Найменший показник поширеності каріозного процесу у ІТР – 61,5% і електрослюсарів – 74,4%. Інтенсивність каріозного процесу найвища у бурильників – 6,71±1,01 і прохідників – 5,83±1,13.

Звертає на себе увагу той факт, що, окрім уражень твердих тканин зубів каріозним процесом, нами відмічено достатньо високий рівень патологічних змін в емалі зубів у підземних гірничоробочих, таких як зміна кольору емалі, відлами кутів і ріжучих країв емалі, патологічна стираність зубів. Частота і характер змін емалі зубів наведені в таблиці 2.

Таблиця 1

Поширеність та інтенсивність карієсу зубів у гірничоробочих за професіями

	Распространенность %	Интенсивность (КПУ)
Бурильники	99.4	6.71 ± 1.01
Прохідники	98.3	5.83 ± 1.13
Скреперисти	78.1	4.06 ± 0.41
Машиністи електровозів	82.4	4.36 ± 0.37
Кріпильники	77.3	5.01 ± 1.01
Електрослюсарі	74.4	5.23 ± 1.07
ІТР і інш.	61.5	4.26 ± 0.84
Разом:	81,8	5.06 ± 0.83

Таблиця 2

Частота і характер змін стану емалі зубів у підземних робочих гірничорудних шахт

Показники	Частота виявлених змін	Зміни кольору і структури емалі		
		темно-сірий колір	тріщини в емалі	відлами кутів і ріжучих країв
Професія				
Бурильники	75.4%	39.6%	64.6%	100%
Прохідники	78.2%	39.3%	63.9%	100%
Скреперисти	69.4%	30.8%	38.5%	61.5%
Машиністи електровозів	57.7%	25.0%	20.0%	25.0%
Кріпильники	67.3%	21.6%	16.2%	10.8%
Електрослюсарі	43.8%	25.0%	21.4%	17.9%
ІТР і інш.	42.5%	18.9%	10.8%	5.4%

Відмічено, що високий відсоток клінічних змін у твердих тканинах зубів мають бурильники – 75,4% і прохідники – 78,2%. У них же у 100% випадків відмічені відлами кутів, сколи бугрів і ріжучих країв, тріщини емалі. Саме дана категорія гірничо робочих займається інтенсивною фізичною працею і найбільш піддана несприятливим факторам підземного видобутку руди.

Характерно, що майже у 30% підземних робочих відмічені зміни кольору емалі і її прозорості.

Нами також була відмічена висока поши-

реність патологічної стираності зубів у бурильників – 83,9% і прохідників – 83,8%.

Результати клінічного прояву даного патологічного процесу наведені в таблиці 3.

Проведення клініко-епідеміологічного дослідження служить основою для подальшого вивчення механізмів розвитку патологічних змін твердих тканин зубів під дією несприятливих факторів залізорудного виробництва з метою розробки раціональних схем лікування і профілактики.

Показники професія	Частота виявлення патології	Ступені стирання зубів		
		I	II	III
Бурильники	83.9%	79.6%	18.5%	1.9%
Прохідники	83.8%	79.8%	19.3%	0.9%
Скреперисти	53.8%	85.7%	14.3%	-
Машиністи електровозів	20.0%	75.0%	25.0%	-
Кріпильники	16.4%	88.9%	11.1%	-
Електрослюсарі	10.6%	90.9%	9.1%	-
ІТР і інш.	1.8%	1.8%	-	-
Разом:	38,6%	36,7%	13,9%	0,4%

ВИСНОВКИ

1. У підземних робочих залізородних шахт відмічаються ураження твердих тканин зубів як каріозного, так і не каріозного походження, причому інтенсивність уражень вище у контингенту, працюючого в несприятливих умовах виробництва.

2. Найбільш значущі патологічні зміни не каріозного генезу (патологічна стиранисть, сколи

емалі, тріщини емалі, зміни кольору емалі) відмічені у бурильників і прохідників, чия праця пов'язана з високим фізичним і психологічним навантаженням.

3. Подальше глибоке вивчення механізмів розвитку патологічних станів у твердих тканинах зубів дозволить розробити комплексні схеми лікування і профілактики даних стоматологічних захворювань.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Боць М.І. Стоматологічний статус у гірничих працівників з професійними захворюваннями // Матеріали наук.-практ. конф., присвячені 20-річчю фак. удосконалення лікарів Дніпропетровського мед. ін-ту. – Кривий Ріг, 1991. – С. 221.
2. Высочин В.И. Стоматологические заболевания и уровень временной нетрудоспособности горнорабочих, контактирующих с тринитротолуолом // Стоматология. – 1991. – № 5. – С. 82-83.
3. Выщипан В.Ф., Макаренко Н.А. Профилактика вибрационной болезни в горнорудной промышленности // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1985. – № 4. – С. 4-7.
4. Гигиеническая характеристика условий труда на шахтах Криворожского и Никопольмарганцевого бассейна и оценка эффективности мероприятий по их изучению: Отчет о НИР (заключительный) / Криворож. НИИ гигиены труда и профзаболеваний. – Кривой Рог: 1990. – 208 с.
5. Груздева А.А. Влияние факторов производственной среды на заболеваемость слизистой оболочки рта // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Тр. Крым. гос. мед. ун-та. – Симферополь, 1998. – Т. 134, ч. II. – С. 350-355.
6. Гураль О.И. Санитарно-гигиенические условия труда и заболеваемость хроническим пылевым бронхитом на предприятиях горнорудной промышленности Криворожского бассейна // Лікарська справа. – 2005. – № 1-2. – С. 90-93.
7. Демнер Л.М., Молдованов А.Г. Особенности патологической стираемости зубов у рабочих угольных шахт // Стоматология. – 1980. – № 2. – С. 53-55.
8. Збірник статистичних матеріалів з професійної захворюваності працівників гірничо-металургійного комплексу України за 1999 рік / МОЗ України, НДІ Укрпроммед; Уклад.: М.Г.Карнаух, В.П.Вищипан, О.М.Беднарик та ін. – Кривий Ріг: 2000. – 89с.
9. Иванов В.С. Заболевания пародонта. – 4-е изд., перераб. и доп. – М: Мед. информ. агентство, 2001. – 300 с.
10. Карнаух Н.Г., Выщипан В.Ф., Науменко Б.С. Стажевая доза вибрации и вибрационной болезни // Лікарська справа. – 2003. – № 8. – С. 77-81.
11. Куцевляк В.Ф., Лахтін Ю.В. Индексная оценка пародонтального статуса: Навч.-метод. посіб. – Суми: ВВП «Мрія-1» ЛТД, 2002. – 80 с.
12. Машенко И.С. Болезни пародонта. – Днепропетровск: Коло, 2003. – 271с.
13. Показатели распространенности и интенсивности заболеваний пародонта у рабочих горно-обогатительного комбината Кривбасса / В.А.Богатырева, М.И.Боць, Л.С.Гунченко и др. // Экология и здоровье: Тез. докл. Всесоюз. конф. – Донецк, 1991. – С. 49-50.
14. Состояние здоровья работников предприятий горнодобывающей промышленности / Н.Н. Молодкина, О.А. Сизов, Г.В. Пивоваров, Н.П. Ковшова // Медицина труда и пром. экология. – 2005. – № 9. – С. 39-41.
15. Сравнительная гигиеническая оценка условий труда на предприятиях горнорудной промышленности Кривбасса / О.И. Гураль, В.С. Белецкая, Е.Г. Бичевская, П.Ю. Рывкин // Оздоровление окружающей и производственной среды Приднепровского региона: Тез. докл. обл. науч.-практ. конф. – Днепропетровск, 1993. – С. 20-21.

УДК 618.19-006.03:618.17-008.8:612.621.31-08

О.Г. Алексенко

МОЖЛИВІСТЬ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ У ХВОРИХ ІЗ ДОБРОЯКІСНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра акушерства, гінекології та перинатології ФПО
(зав. – засл. діяч науки та техніки України, проф. З.М. Дубоссарська)

Ключові слова: фіброзно-кістозна мастопатія, синдром передменструальної напруги, гормональний гомеостаз

Key words: fibrocystic mastopathy, premenstrual tension syndrome, hormone homeostasis

Резюме: Принимая во внимание сложность патогенетических механизмов гормональных нарушений у пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез, целью нашего исследования было усовершенствование лечебно-диагностического алгоритма у этого контингента гинекологических больных. Для достижения поставленной цели были комплексно обследованы 53 женщины с доброкачественными заболеваниями молочных желез, с применением современного диагностического алгоритма, состоящего из маммографии, УЗ сканирования и компьютерной инфракрасной термографии. Доказана эффективность лечебной программы, включающей медикаментозное и немедикаментозное воздействия, а также прожестозель, что способствовало реабилитации распространенного контингента гинекологических больных в 78,5% случаев.

Summary. Taking into account the complexity of pathogenic processes of hormonal disorder of patients with benign pathologies of breast, the aim of our research was the improvement of treatment and diagnosis algorithm for this kind of gynecological patients. In order to solve the assigned task 53 patients with benign pathologies of breast were fully examined with the use of modern diagnosis algorithm which included mammography, ultrasound screening and computer infrared thermographs. The effectiveness of treatment program, providing drug and drugless treatment was proved, as well as Prozhestozhel, which made for rehabilitation of common contingent of 78,5% of gynecological patients.

Фіброзно-кістозна хвороба (ФКХ) є одним із найбільш розповсюджених захворювань у жінок. Крім синдрому передменструальної напруги (ПН), хворобливості, неоднорідної щільності тканин, це захворювання частіше за все супроводжується набряком, як обмеженим, так і набряком, що охоплює усю залозу. Наслідком набряку, що виникає при підвищенні проникності капілярів, у багатьох випадках може бути мастодинія [1, 2, 4].

Симптом мастодинії являє собою суб'єктивні болісні відчуття в грудині різної інтенсивності, є проявом різних функціональних і органічних захворювань молочної залози. Циклічна мастодинія - досить розповсюджений функціональний патологічний стан, що проявляється набряком і хворобливістю молочних залоз у передменструальний період, що триває від 1 до 4 днів [1, 3].

Дотепер не вирішене питання, є циклічна масталгія симптомом передменструального синдрому чи ні. Дані настільки суперечливі, що сказати, на користь якої думки схиляється біль-

шість дослідників, не уявляється можливим [1, 3].

Передбачається, що в основі патологічного процесу лежать різного роду гормональні порушення, що виявляються у відносному збільшенні рівня естрогенів при низькому рівні прогестерону, порушенні метаболізму есенційних жирних кислот, а також психоемоційні і навіть психіатричні порушення [2, 4].

Проте роль недостатності прогестерону в розвитку масталгії представляється найбільш достовірною. Наприкінці фолікулярної фази менструального циклу естрогени разом із ФСГ викликають гіперплазію залозистих часточок, що потім підсилюється під дією прогестерону, що виявляється передменструальним набряком молочних залоз. Прогестерон протидіє зростанню проникності капілярів, зумовленої естрогенами, і зменшує інтенсивність циклічного набряку сполучнотканинної стромы молочної залози. Крім цього, секреторні перетворення залозистого компонента на тлі порушеної секреції прогестерону супроводжуються затримкою рідини і перероз-

тягненням тканини молочних залоз, що приводить до формування больового синдрому. [2, 4, 5].

Під мастопатією розуміють дисплазію молочної залози, фіброкистозну хворобу, що характеризується широким спектром проліферативних і регресивних змін тканини молочної залози з ненормальним співвідношенням епітеліального і сполучнотканинного компонентів [1, 4, 6].

Зміни, характерні для мастопатії, полягають у гістологічних змінах тканини молочної залози, зокрема це фіброзна реакція сполучної тканини з формуванням рідинних кіст, проліферації епітелію і відносна регресія альвеолярно-лобулярної тканини [3].

Інтрадуктальна і інтралобулярна епітеліальна тканина містить рецептори естрадіолу і з гістологічної точки зору являє собою зону додаткової стимуляції естрогенів. Вивчення етіології, патогенезу та ефективності лікування фіброзно-кістозної хвороби звичайно утруднене, тому що зміни в тканині молочної залози дуже нестабільні через залежність від менструального циклу [2, 4, 5].

Морфологічна картина мастопатії часто корелює з віком пацієнтки. Так, у підлітковому періоді і серед молодих жінок найбільше часто виявляється дифузний тип мастопатії з незначними клінічними проявами, що характеризуються помірною хворобливістю у верхньозовнішньому квадранті молочних залоз. У 30 – 40-річному віці найчастіше виявляються множинні дрібні кісти з перевагою залозистого компонента, болючий синдром, як правило, значно виражений. Поодинокі великі кісти найбільш характерні для жінок у віці від 35 років і старше [5].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Крім ретельного клінічного обстеження, вивчення гормонального статусу, усім жінкам проведено диференційоване дослідження молочних залоз: УЗ-сканування, комп'ютерна інфрачервона термографія, мамографія, консультація мамолога - онколога.

Під спостереженням знаходилися 53 жінки від 29 до 49 років, у середньому $35,6 \pm 4,2$ року, тривалістю захворювання від 2 до 11 років. Пацієнтки пред'являли скарги на біль у молочних залозах, пов'язаний з менструальним циклом. При клініко-функціональному обстеженні вузлових утворень у молочних залозах виявлено не було. У 6 (11,4%) випадках виставлений діагноз - масталгія, у 47 (88,6%) випадках - дифузна мастопатія. В ході дослідження жінки одержували вітамінотерапію, інгібітори синтезу проста-

гландинів та 2,5 гр. прожестожелю (1 доза аплікатора) на поверхню кожної молочної залози 2 рази на день. Прожестожель (Франція) - це гель для трансдермального застосування на ділянку молочних залоз, основним інгредієнтом препарату є натуральний прогестерон. Відсутність системного впливу прогестерону при трансдермальному шляху введення є особливо актуальною для жінок старше 35 років, у зв'язку з частим сполученням дисгормональних захворювань молочних залоз з патологією репродуктивної системи. Це пояснювалось тим, що при проходженні через шкіру розчину прогестерону 80% його накопичувалось у шкірі і тільки 20% проникало в кров. Лікування прожестожелем розпочиналося з 12 по 25-й день менструального циклу, не менш ніж 3 – 4 місяці.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Значне зменшення болю у молочних залозах, нагрубання було відзначено в 26 (49,1%) пацієнток. Деяке зменшення болю у молочній залозі відзначила 21 (39,6%) жінка. Відсутність ефекту була в 6 (11,3%) пацієнток. Побічних ефектів не було виявлено.

При мастодинії у всіх випадках спостерігався ефект від використання прожестожелю в 5 (83,3%) – повний, у 1 (16,7%) – частковий, вік цих пацієнток коливався від 29 до 35 років. При дифузній мастопатії у віковому інтервалі від 36 до 45 років у всіх випадках спостерігався ефект від застосування прожестожелю в 20 (76,9%) випадках – повний, у 6 (23,0%) пацієнток – частковий. У віковому інтервалі від 45 до 49 років повний ефект відзначили 5 (23,8%) пацієнток, частковий – 10 (47,6%), відсутність ефекту – 6 (28,6%). Слід зазначити, що 11 жінок у віці від 45 до 49 років нерегулярно використовували прожестожель (пропускали від 2 до 5 днів). У цій віковій групі відзначалося саме насторожене відношення до препарату, який містить гормональний компонент, що знижувало комплаєнтність терапії. У всіх пацієнток при динамічному контролі не було виявлено збільшення рівня пролактину, додаткове обстеження вказало на відносну гіперестрогенію і гіпопрогестеронізм у 12 (22,6%) хворих.

ПІДСУМОК

Комплексна терапія пацієнток, що включала вітамінотерапію (асвіт), інгібітор синтезу простагландинів (напроксен у дозі 500 мг. у ректальних супозиторіях), прожестожель є ефективним методом лікування мастопатії і масталгії. Не було відзначено ніяких місцевих або системних побічних ефектів при його застосуванні. Най-

більш значний ефект був виявлений у пацієток у віковій категорії від 29 до 45 років. Перед початком лікування усім пацієнткам застосовували діагностичний алгоритм, що відповідає

клінічному протоколові МОЗ України № 676 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги" від 31.12.2004р.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Е.Н., Леднева Е.В. Основные аспекты этиологии и патогенеза фиброзно-кистозной болезни молочной железы // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 6. – С. 7–9.

2. Бурдина Л.М. Диагностика и лечение доброкачественных патологических изменений молочных желез // Терапевт. арх. – 1998. № 10. – С. 37.

3. Бурдина Л. М., Волобуев А. И., Баграмян М. Л. Современные аспекты изучения гиперпластических процессов репродуктивной системы женщины. – М.: МИА, 1998. – С. 23–31.

4. Ильин А.Б., Бескровный С.В. Молочная железа как орган репродуктивной системы женщины // Акушерские и женские болезни. Санкт-Петербург.- 2000. – №2. – С.51-52.

5. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии / Серов В. Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т. Я. и др. – М.: Русфармамед, 1995. – 425с.

6. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги: Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004р. – К., 2004. – 10с.



УДК 616.24-007.272-036.1:579.86:576.8

Л.І. Конопкіна

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ: ВПЛИВ STREPTOCOCCUS PNEUMONIA ТА HAEMOPHILUS INFLUENZAE НА ФОРМУВАННЯ І ПРОГРЕСУВАННЯ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ

*Дніпропетровська державна медична академія,
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. АМН України, д. мед. н., проф. Т.О.Перцева)*

Ключові слова: *хронічні обструктивні захворювання легень, стрептококи, гемофіли, клініка*

Key words: *chronic obstructive pulmonary diseases, streptococci, haemophilus, clinical picture*

Резюме. *С целью изучения особенностей клинического течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) были проанализированы данные длительного (в течение 2–10 лет) клинико-функционального мониторинга 284 больных ХОБЛ 2 и 3 стадий. Описаны три варианта клинического течения заболевания в зависимости от анамнестических и клинико-функциональных особенностей в стабильную фазу заболевания. Изучена частота и характер инфекционной колонизации дыхательных путей в зависимости от варианта клинического течения ХОБЛ. Определена роль Streptococcus pneumoniae и Haemophilus influenzae в формировании и прогрессировании патологического процесса.*

Summary. *With the purpose to study the features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) clinical course the data of the prolonged (during 2-10 years) clinical-functional monitoring of 284 patients with COPD, 2 and 3 stages were analysed. Three variants of clinical course of COPD were described depending on the anamnesis and clinical-functional features in the stable phase of disease. Frequency and character of infectious colonization of respiratory tract was studied depending on the variant of clinical course of COPD. There was determined the role of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in forming and progressing of pathological process.*

Клінічний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) характеризується

досить значним розмаїттям. На нього впливають етіологічні чинники (тютюновий дим, пил різ-

ного складу, токсичні пари і газу) та ступінь їх навантаженості (тривалість дії, агресивність, концентрація), характер та вираженість морфологічних змін у дихальних шляхах (гіперсекреція слизу, дискринія та мукостаз, атрофія слизової оболонки бронхів, бронхоектази тощо), ступінь бронхообструкції (від помірної до значно вираженої) та здатність її до зворотності, поширеність перибронхіальних змін (пневмофіброзу, емфіземи), прояви системного хронічного запалення та коморбідні захворювання, фаза патологічного процесу (стабільна фаза, фаза інфекційного чи неінфекційного загострення), зрештою вік хворого і навіть стать. Нашу увагу протягом довготривалого (від 2 до 10 років) спостереження хворих на ХОЗЛ привернув той факт, що усіх пацієнтів можна умовно поділити на 3 групи у залежності від наявності так званого хронічного локального запалення, котре проявляється кашлем та виділенням харкотиння у стабільну фазу захворювання: відсутність, періодична наявність, постійна наявність. При цьому частота інфекційних загострень захворювання значним чином залежала від клінічних особливостей у стабільну фазу.

Згідно з літературними даними виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів у стабільну фазу ХОЗЛ складає від 10 до 50 %. Проте невисокий ступінь обсіменіння патологічного матеріалу, відсутність або низькі титри антитіл до виділених бактерій вказують на не дуже значущу роль цих мікроорганізмів в етіології запального процесу. В той же час бактерії можуть призводити до прогресування обструкції шляхом дії на ціліарний апарат клітин епітелію, стимулюючи підвищену функцію слизових залоз, виділення медіаторів запалення з їх подальшою патогенною дією.

У зв'язку з вищезазначеним перед нами досить логічно постало питання про з'ясування ролі та участі бактеріальних патогенів у формуванні хронічного локального запалення при ХОЗЛ та у прогресуванні захворювання.

Відомо, що *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) – мікроорганізм, який колонізує верхні відділи дихальних шляхів і є одним із основних збудників менінгіту, середнього отиту, синуситу, позагоспітальної пневмонії у дорослих і дітей, а також загострень ХОЗЛ [5, 8]. Крім того цей патоген може приймати участь у прогресуванні ХОЗЛ, колонізуючи дихальні шляхи у стабільну фазу захворювання і викликаючи додаткову гіперреактивність бронхів та зниження ОФВ₁ [8, 17].

Некапсульовані (нетиповані) штами *Haemo-*

philus influenzae (*H. influenzae*), котрі втратили полісахаридну капсулу (на відміну від капсульної форми *H. influenzae* типу b – Hib), колонізують верхні дихальні шляхи майже у 75 % здорових осіб [15]. Із-за високої частоти колонізації та в результаті частоті помилкової ідентифікації (як Hib) роль нетипованої *H. influenzae* довгий час була нез'ясованою. Але на сьогоднішній день відомо, що цей мікроорганізм може персистувати внутрішньоклітинно [7, 10, 12, 18, 19, 21, 24], найчастіше у макрофагах [10, 19, 24], та відігравати значну роль у розвитку респіраторної інфекції (синуситів, середніх отитів, тонзилітів, пневмоній, хронічних бронхітів [2, 14, 15, 23]), яка зрештою стає хронічною та персистуючою. У багатьох дослідженнях було показано, що при хронічних бронхітах велика частка хворих має постійну персистенцію саме цього мікроорганізму [4, 12, 16, 18], який демонструє ще й високий ступінь інвазії до легень [12]. Крім того, нетипована *H. influenzae* є найчастішим патогеном у хворих з бронхоектазами [6] та може викликати формування системних інфекцій [13, 15].

Щодо ХОЗЛ велика кількість хворих навіть у стабільну фазу захворювання має персистенцію нетипованої *H. influenzae* [9, 11, 12, 18]. Інфекційні загострення ХОЗЛ також часто спричиняються саме нетипованою гемофілою [17, 18, 21, 22], а хронічна колонізація дихальних шляхів цим патогеном асоціюється з посиленням тяжкості інфекційних загострень [20].

Мета проведеного нами дослідження – з'ясувати особливості клінічного перебігу ХОЗЛ, колонізації дихальних шляхів *S. pneumoniae* та нетипованою *H. influenzae* у залежності від анамнестичних та клініко-функціональних особливостей хворих, а також оцінити роль вказаних патогенів у формуванні хронічного локального запалення та у прогресуванні патологічного процесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Згідно з поставленою метою нами був розроблений наступний алгоритм дослідження. На першому етапі роботи був проведений клініко-анамнестичний аналіз перебігу захворювання 284 хворих на ХОЗЛ 2 та 3 стадій при довготривалому спостереженні в умовах клініки кафедри. Усім хворим проводився клініко-функціональний моніторинг у стабільну фазу захворювання. На другому етапі роботи нами було проведено бактеріологічне та мікробіологічне дослідження харкотиння хворих (як у стабільну фазу, так і у фазу інфекційного загострення патологічного процесу) та з'ясування ролі *S.*

рнеumonіа та нетипованої *H. influenzae* у формуванні та прогресуванні ХОЗЛ.

Клінічний моніторинг хворих на ХОЗЛ проводився протягом 2–10 років у динаміці з урахуванням скарг на задишку (за шкалою MRC [1]), кашель (за 4-бальною шкалою), наявність та характер харкотиння; аналізувались особливості анамнезу (тривалість захворювання, відношення пацієнта до тютюнопаління), а також дані об'єктивного статусу та результати загальноклінічного обстеження хворих. Формулювання діагнозу проводили згідно з Наказом МОЗ України № 499 від 28.10.2003 року [3]. До обстеження та спостереження не залучалися хворі із значущими захворюваннями серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, системи нирок і сечовиділення та ін.

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) з визначенням параметрів основних бронхообструктивних показників (форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за 1 хвилину (ОФВ₁), індекс ОФВ₁/ФЖЄЛ, пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШвид.)) проводили методом комп'ютерної спірометрії з вимірюванням петлі «потік/об'єм» за допомогою апарату «Master Screen Body/Diff» («Jager», Німеччина). Усі параметри обчислювались у відсотках до належних величин за Knudson (1983).

Мікробіологічне дослідження харкотиння здійснювали вранці натще після очищення рото-

вої порожнини; проводили цитологічне дослідження з підрахунком нейтрофілів та епітеліальних клітин, бактеріоскопію, культуральне дослідження з ідентифікацією бактеріального патогену.

Статистична обробка отриманих результатів виконана за допомогою стандартного пакету функцій “MS Excel”.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На основі даних довготривалого спостереження хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу захворювання було визначено, що біля половини пацієнтів – це хворі, клінічний перебіг захворювання яких характеризується відсутністю кашлю та продукції харкотиння у стабільному стані, ці симптоми з'являються тільки при інфекційному загостренні патологічного процесу (хворі склали 1 групу спостереження); майже половина – це хворі з періодичною появою кашлю та харкотиння у стабільний період, проте ці симптоми суттєво не впливали на загальний стан пацієнтів і тому не розглядалися як маркери інфекційного загострення патологічного процесу (хворі склали 2 групу спостереження); біля 10 % – це хворі, котрі практично постійно кашляють, виділяють харкотиння, хоч і не мають бронхоектазів (вони склали 3 групу спостереження). Клініко-анамнестичні дані обстежених хворих наведені у таблиці 1, показники їх ФЗД – у таблиці 2.

Таблиця 1

Клініко-анамнестичні дані обстежених хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу захворювання

Показники	Групи обстежених		
	1-а	2-а	3-я
Кількість обстежених (абс./%)	123/43,3	133/46,8	28/9,9
Стать (абс./%):			
• чоловіча	99/80,5 [#]	106/79,7 [^]	28/100,0 ^{# ^}
• жіноча	24/19,5 [#]	27/20,3 [^]	0/0 ^{# ^}
Вік (роки)	56,2 ± 4,5	58,7 ± 6,7	64,8 ± 4,8
Тривалість ХОЗЛ (роки)	9,4 ± 2,7	9,1 ± 2,8	12,2 ± 3,6
Відношення до паління (абс./%):			
• ніколи не палив	12/9,8 [#]	18/13,5 [^]	0/0 ^{# ^}
• экс-курець	71/57,7	77/57,9	19/67,9
• активний курець	40/32,5	38/28,6	9/32,1
Індекс «пачка/рік» серед экс- та активних курців	24,3 ± 3,3 ^{* #}	35,1 ± 4,8 ^{* ^}	44,6 ± 3,9 ^{# ^}
Клінічні ознаки захворювання			
• кашель (бали)	0 ^{* #}	1,5 ± 0,4 ^{* ^}	2,4 ± 0,3 ^{# ^}
• задишка (бали)	1,8 ± 0,4	2,2 ± 0,3	2,3 ± 0,5
Характер харкотиння у хворих (абс./%):			
• слизовий	–	52/39,1 [^]	0/0 [^]
• слизово-гнійний	–	57/42,9 [^]	2/7,1 [^]
• гнійний	–	24/18,0 [^]	26/92,9 [^]
Частота інфекційних загострень протягом року	1,2 ± 0,2 ^{* #}	2,3 ± 0,4 ^{* ^}	3,5 ± 0,5 ^{# ^}

Примітка: * – вірогідна відмінність показника (p < 0,05) між групами 1 та 2; [#] – вірогідна відмінність показника (p < 0,05) між групами 1 та 3; [^] – вірогідна відмінність показника (p < 0,05) між групами 2 та 3

Аналіз клініко-функціональних даних хворих на ХОЗЛ 2 та 3 стадій показав, що згідно з вищезазначеним розподілом не було статистично достовірної різниці між групами обстежених за віком, тривалістю захворювання, ступенем виразності задишки; крім того між хворими 1-ї та 2-ї груп не було достовірної різниці за статтю, а також за показниками ФЖЄЛ та ПОШвид. Характеристика 3-ї групи мала деякі особливості: до неї не увійшло жодної жінки, не було жодного обстеженого, який би не палив у минулому чи на момент обстеження, вік хворих та тривалість захворювання мали тенденцію до підвищення. Привернуло увагу те, що індекс

«пачка/рік» та частота інфекційних загострень протягом року невинно зростали від хворих 1-ї до хворих 3-ї групи, а показники ОФВ₁ та ОФВ₁/ФЖЄЛ – невинно знижувались, статистично достовірно відрізняючись при цьому від даних контрольної групи, яку склали здорові особи. Щодо ознак хронічної інфекції, у хворих 3-ї групи кашель та виділення харкотиння були не тільки постійними (саме за ознакою постійності були розподілені хворі на групи), але й більш виразними, а характер харкотиння у абсолютної більшості хворих – гнійний, на відміну від хворих 2-ї групи, у яких харкотиння здебільшого було слизовим та гнійно-слизовим.

Таблиця 2

Показники ФЗД у обстежених хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу захворювання (M±m)

Групи обстежених	Показники			
	ОФВ ₁	ФЖЄЛ	ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	ПОШвид.
1-а	58,7 ± 4,9 * # °	90,5 ± 4,1 # °	64,9 ± 4,5 * # °	48,9 ± 2,6 # °
2-а	43,2 ± 5,0 * °	83,2 ± 3,2 °	51,9 ± 4,0 * °	47,5 ± 3,1 ^ °
3-я	37,9 ± 3,7 # °	76,3 ± 3,6 # °	49,7 ± 3,6 # °	37,5 ± 3,1 # ^ °
Контрольна	116,6 ± 7,3	120,5 ± 6,1	96,8 ± 6,6	99,4 ± 4,7

Примітка: * – вірогідна відмінність показника (p < 0,05) між групами 1 та 2; # – вірогідна відмінність показника (p < 0,05) між групами 1 та 3; ^ – вірогідна відмінність показника (p < 0,05) між групами 2 та 3; ° – вірогідна відмінність показника (p < 0,05) між групою хворих та контрольною групою

Таким чином, перший етап роботи показав, що клінічний перебіг ХОЗЛ у стабільну фазу захворювання може мати певні особливості, пов'язані з впливом як основного фактору ризику формування патології (тютюнопаління) та його виразністю (показник «пачка/рік»), так і інших факторів, найбільш імовірно – бактеріальних чинників.

Виконання другого етапу роботи з проведенням бактеріологічного та мікробіологічного досліджень харкотиння показав, що у хворих 2-ї та 3-ї груп у стабільну фазу захворювання досить часто ідентифікуються бактеріальні патогени,

причому якщо у хворих 2-ї групи – у кожному четвертому випадку, то у хворих 3-ї групи – практично завжди. Щодо *S. pneumoniae* та нетипованої *H. influenzae*, у стабільну фазу захворювання вони виявляються практично з однаковою частотою. Стосовно груп обстежених хворих вказані патогени частіше колонізували дихальні шляхи осіб, що увійшли до 2-ї групи, а у осіб 3-ї групи частіше висівались інші бактеріальні збудники (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) та їх асоціації (табл. 3).

Таблиця 3

Показники ідентифікації бактеріальних патогенів у харкотинні хворих на ХОЗЛ у стабільній фазі захворювання

Показники	Групи обстежених	
	2-а	3-я
Кількість хворих, обстежених на наявність бактеріальних патогенів (абс./%)	133/100,0	28/100,0
Кількість хворих з ідентифікованими бактеріальними патогенами (абс./%)	34/25,6 ^	27/96,4 ^
Кількість хворих з ідентифікованою <i>S. pneumoniae</i> (абс./%)	4/11,8 ^	1/3,7 ^
Кількість хворих з ідентифікованою <i>H. influenzae</i> (абс./%)	5/14,7 ^	0/0 ^
Кількість хворих з ідентифікованими іншими бактеріальними патогенами (абс./%)	25/73,5 ^	27/100 ^

Примітка: ^ – вірогідна відмінність показника (p < 0,05) між групами 2 та 3

У фазу загострення ХОЗЛ було обстежено 30 хворих: 20 з них – хворі, які увійшли до 2-ї групи, та 10 – що увійшли до 3-ї групи спостереження. Серед хворих 2-ї групи бактеріальні збудники були ідентифіковані у 70 % випадків, тоді як серед хворих 3-ї групи – у 100 %. Причому, якщо основними збудниками інфекційних загострень у хворих 2-ї групи були так

звані патогени «першої лінії» – *S. pneumonia* та нетипована *H. influenzae*, то у хворих 3-ї групи частіше ідентифікувались інші патогени (табл. 4), що було пов'язано з підвищенням мікробної навантаженості та активацією у фазу загострення саме тих мікроорганізмів, які колонізували дихальні шляхи у стабільну фазу захворювання.

Таблиця 4

Показники ідентифікації бактеріальних патогенів у харкотинні хворих на ХОЗЛ у фазу загострення патологічного процесу

Показники	Групи обстежених	
	2-а	3-я
Кількість хворих, обстежених на наявність бактеріальних патогенів (абс./%)	20/15,0	10/35,7
Кількість хворих з ідентифікованими бактеріальними патогенами (абс./%)	14/70,0 [^]	10/100,0 [^]
Кількість хворих з ідентифікованою <i>S. pneumonia</i> (абс./%)	4/28,6	2/20,0
Кількість хворих з ідентифікованою <i>H. influenzae</i> (абс./%)	5/35,7 [^]	2/20,0 [^]
Кількість хворих з ідентифікованими іншими патогенами (абс./%)	5/35,7 [^]	6/60,0 [^]

Примітка: [^] – вірогідна відмінність показника (p < 0,05) між групами 2 та 3

Індивідуальний аналіз показав, що більш тяжкими за клінічними ознаками були інфекційні загострення ХОЗЛ, викликані *H. influenzae*, аніж *S. pneumonia* – у хворих були більш виражені ознаки інтоксикації, посилювались задишка та кашель, погіршувались показники ФЗД.

Різний спектр бактеріальних збудників у фазу загострення патологічного процесу у порівнянні із стабільною фазою захворювання, особливо у хворих 3-ї групи, може свідчити про певну дію факторів патогенності *S. pneumonia* та *H. influenzae* на дихальні шляхи, а також синергізм участі їх у патогенетичних механізмах ХОЗЛ, котрі можуть призводити до ушкодження мукоцільярного кліренсу та сприяти тривалому торпідному перебігу локального запального процесу із колонізацією дихальних шляхів уже іншими бактеріальними патогенами.

Таким чином, існуючі певні особливості клінічного перебігу ХОЗЛ дозволили нам окреслити три варіанти перебігу захворювання у стабільну фазу: 1) з превалюванням ознак бронхообструкції (найбільш вірогідно, зумовлених ураженням дистальних відділів бронхіального дерева та розвитком хронічної емфіземи) за відсутності явних ознак ураження проксимальних відділів дихальних шляхів з колонізацією їх бактеріальними патогенами; 2) з помірним ураженням проксимальних відділів з непостійною та/або помірно вираженою колонізацією дихальних шляхів бактеріальними патогенами (найбільш вірогідно пов'язаною з порушенням муко-

цільярного кліренсу) на тлі ураження дистальних дихальних шляхів з формуванням хронічної емфіземи та бронхообструкції; 3) із значним ураженням проксимальних відділів дихальної системи з постійною та вираженою колонізацією бактеріальними патогенами, з вираженими ознаками хронічного локального запалення на тлі значних морфологічних змін у дистальних дихальних шляхах (бронхообструкція, хронічна емфізема). Інфекційні збудники загострень «першої лінії» *S. pneumonia* та *H. influenzae* можуть розглядатися у якості пускових факторів формування локального імунодефіциту, що на перших етапах зумовлює приєднання вторинної інфекції, згодом формує постійну колонізацію дихальних шляхів бактеріальними патогенами (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* та їх асоціаціями), а при повторних інвазіях ще й додатково забезпечує активацію колонізованих патогенів, їх персистенцію, продукцію цитокінів і токсинів, що в сукупності призводить до появи більш значущих морфологічних змін у дихальних шляхах хворих з подальшим прогресуванням патологічного процесу та з клінічно окресленими частими і тривалими інфекційними загостреннями ХОЗЛ.

ВИСНОВКИ

1. У залежності від характеру та ступеня мікробної навантаженості, а також особливостей ураження проксимальних і дистальних відділів

дихальної системи можна виділити три клінічні варіанти перебігу ХОЗЛ, які слід враховувати при спостереженні хворих та формуванні індивідуальних програм лікування у стабільну фазу.

2. У програми обстеження хворих на ХОЗЛ за наявності у них у стабільну фазу захворювання постійних або періодичних ознак хронічної інфекції (кашель, виділення харкотиння) доцільно включати бактеріологічне та мікробіологічне дослідження харкотиння з метою ідентифікації можливого патогенного збудника.

3. Прояви хронічної інфекції у стабільну фазу ХОЗЛ можуть бути зумовленими тривалою

персистенцією у дихальних шляхах хворих *S. pneumoniae* та нетипованої *H. influenzae*. Сукупність факторів патогенності цих двох бактерій, синергізм участі їх у патогенетичних механізмах можуть сприяти тривалому торпідному перебігу локального запального процесу.

4. У хворих на ХОЗЛ *S. pneumoniae* та нетипована *H. influenzae*, беручи сумісну участь у формуванні хронічного запального процесу у дихальних шляхах, можуть впливати на активність інфекційних загострень захворювання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких (в таблицах и схемах). – М.: Атмосфера, 2003. – 24 с.
2. Перцева Т.А., Плеханова О.В., Дмитриченко В.В. Клинически значимые возбудители инфекций дыхательных путей. Конспект врача-клинициста и микробиолога. Часть 3. Гемофила. Моракселла // Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – № 1 (6). – С. 15-20.
3. Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень: Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003р.
4. Airway inflammation in nonobstructive and obstructive chronic bronchitis with chronic *Haemophilus influenzae* airway infection: comparison with noninfected patients with chronic obstructive pulmonary disease / Bresser P., Out T.A., van Alphen L. et al. // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162. – P. 947-952.
5. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush / Monso E., Ruiz J., Rosell A. et al // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 152. – P. 1316-1320.
6. Barker A.F. Bronchiectasis // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 1383-1393.
7. Binding of the non-typeable *Haemophilus influenzae* lipooligosaccharide to the PAF receptor initiates host cell signaling / Swords W.E., Ketterer M.R., Shao J. et al. // *Cell Microbiol.* – 2001. – Vol. 3. – P. 525–536.
8. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation / Soler N., Torres A., Ewig S. et al. // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 1498–1505.
9. Constant S.L., Bottomly K. Induction of Th1 and Th2 CD4+ T cell responses: the alternative approaches // *Ann. Rev. Immunol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 297–322.
10. Craig J.E., Nobbs A., High N.J. The extracytoplasmic sigma factor, final sigma(E), is required for intracellular survival of nontypeable *Haemophilus influenzae* in J774 macrophages // *Infect. Immunol.* – 2002. – Vol. 70. – P. 708–715.
11. Grewal I.S., Flavell R.A. CD40 and CD154 in cell-mediated immunity // *Annu Rev. Immunol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 111–135.
12. *Haemophilus influenzae* in lung explants of patients with end-stage pulmonary disease / Moller L.V., Timens W., van der Bij W. et al. // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 950-956.
13. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults / Sarangi J., Cartwright K., Stuart J. et al. // *Epidemiol. Infect.* – 2000. – Vol. 124. – P. 441–447.
14. Lindroos R. Bacteriology of the tonsil core in recurrent tonsillitis and tonsillar hyperplasia: a short review // *Acta Otolaryngol.* – 2000. – Vol. 543, Suppl. – P. 206–208.
15. Murphy T.F. *Haemophilus* infections // Braunwald F., Fauci A.S., Kasper D.L. et al. *Harrisons principles of internal medicine.* – 15th ed. – New York: McGraw Hill, 2001. – P. 939–942.
16. Murphy T.F. *Haemophilus influenzae* in chronic bronchitis // *Semin. Respir. Infect.* – 2000. – Vol. 15. – P. 41-51.
17. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / Sethi S., Evans N., Grant B.J., Murphy T.F. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 465–471.
18. Nontypeable *Haemophilus influenzae* in the lower respiratory tract of patients with chronic bronchitis / Bandi V., Apicella M.A., Mason E. et al. // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 2114-2119.
19. Protein D expression promotes the adherence and internalization of non-typeable *Haemophilus influenzae* into human monocytic cells / Ahren I.L., Janson H., Forsgren A., Riesbeck K. // *Microbiol. Pathol.* – 2001. – Vol. 31. – P. 151–158.
20. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations / Patel I.S., Seemungal T.A., Wilks M. et al. // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57. – P. 759–764.
21. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis // *Chest.* – 2000. – Vol. 117. – P. 380–385.
22. Sethi S., Murphy T.F. Chronic obstructive pulmonary disease. // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1969–1970.
23. St Geme J.W III. Insights into the mechanism of respiratory tract colonization by nontypable *Haemophilus influenzae* // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1997. – Vol. 16. – P. 931–935.
24. Survival of nontypeable *Haemophilus influenzae* in macrophages / Craig J.E., Cliffe A., Garnett K., High N.J. // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2001. – Vol. 203. – P. 55-61.

УДК 614.3:616-036.22:347.132.15

**С.А. Риженко,
О.П. Штена,
В.І. Моргачова**

ОРГАНІЗАЦІЯ ДІЯЛЬНОСТІ САНЕПІДСТАНЦІЙ І ТА ІІ РІВНІВ У РАЗІ ВИНИКНЕННЯ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ

Санаторно-епідеміологічна станція
Дніпропетровської області
(гол. лікар – д. мед. н. С.А. Риженко)
Дніпропетровська міська санітарно-епідеміологічна станція
(гол. лікар – к. мед. н. О.П. Штена)

Ключові слова: санітарно-епідеміологічна служба, надзвичайна ситуація, хімічне вогнище, радіологічне вогнище, вогнище інфекційного захворювання
Key words: sanitary-epidemiological service, extraordinary situation, chemical locus, radiological locus, locus of infectious disease

Резюме. Изучена и проанализирована законодательная база, регламентирующая деятельность различных служб в условиях чрезвычайной ситуации. Разработана схема взаимодействия санитарно-эпидемиологических станций I и II уровней с службами управления Министерства по чрезвычайным ситуациям в г.Днепропетровске.

Summary. There was studied and analyzed the legislative basis, regulating activity of different services in conditions of extraordinary situation. The scheme of interaction of sanitary-epidemiological stations and levels with the services of control of Ministry on extraordinary situations in Dnepropetrovsk city is designed.

Нами були проаналізовані документи, що регламентують діяльність установ санітарно-епідеміологічної служби I і II рівня в умовах надзвичайної ситуації.

Відомчих документів по зазначеному розділу недостатньо, а наявні – суперечливі.

Нашою задачею було розібратися у функціях санепідслужби, тому що на місцях поставлені задачі нечіткі, а найчастіше нездійсненні.

Відповідно до ст. 1 Конституції України Україна є правовою державою. Правова держава – це така держава, у якій життя нації побудовано на правовій основі, а органи влади й органи місцевого самоврядування діють виключно в правовому полі.

У ст. 3 Конституції України зазначено, що „людина, її життя, здоров'я і безпека визначаються в Україні найвищою соціальною цінністю”. Для втілення в життя цієї Конституційної норми в сфері цивільного захисту Верховною Радою України за роки незалежності прийнято понад 50 Законів України. Для створення механізмів реалізації цих Законів Кабінетом Міністрів України прийнято понад 120 постанов.

У 1999 році Верховна Рада прийняла Закон України „Про аварійно-рятувальні служби”, у 2000 році – „Про захист населення і територій від НС техногенного і природного характеру”, „Про зону надзвичайної екологічної ситуації”, „Про правовий режим надзвичайного стану”, „Про захист населення від інфекційних хвороб”; у 2001 році – “Про об'єкти підвищеної небезпеки” та ще десяток цільових Законів.

Закон України „Про правові засади цивільного захисту” від 24.06.2004 р., №1859-IV об'єднав систему цивільної оборони і Єдину державну систему запобігання і реагування на НС техногенного і природного характеру в єдину державну систему цивільного захисту (ЄС ЦЗ).

У Законі України «Про правові засади цивільного захисту», затв. у 2004р. №1859-IV, у статті 12 «Медичний захист населення та забезпечення надзвичайних ситуацій» сказано, що “для запобігання або зменшення ураження населення, своєчасного надання допомоги постраждалим та їх лікування, забезпечення епідемічного благополуччя в районах надзвичайних ситуацій здійснюються такі заходи, які, на наш погляд, відносяться до діяльності санітарно-епідеміологічної служби:

своєчасне застосування санітарно-епідеміологічних заходів;

контроль за якістю харчових продуктів і продовольчої сировини, питної води і джерел водопостачання;

здійснення контролю за станом довкілля, санітарно-гігієнічною та епідеміологічною ситуацією” і ін.

У зв'язку з тим, що відомчі документи стосовно діяльності санітарно-епідеміологічної служби в умовах надзвичайних ситуацій по виконанню вказаних задач відсутні, їх виконання можливе тільки на підставі діючих документів.

Так, наприклад, контроль за якістю харчових продуктів здійснюється шляхом нагляду за виконанням санітарних норм і правил по реалізації і виготовленню продуктів харчування, а прове-

дення їх експертизи проводиться згідно з «Инструкцией о порядке проведения гигиенической экспертизы пищевых продуктов в учреждениях санитарно-эпидемиологической службы», затвердженою МОЗ СРСР 30 вересня 1980 року, №2255-80.

Діяльність СЕС по контролю за питною водою і джерелами питного водопостачання проводиться відповідно до Державних санітарних правил і норм «Вода питна. Гігієнічні вимоги до якості води централізованого господарського питного водопостачання» ДСанПіН №2.1.4.559-96; «Санітарних правил по устрою, утриманню колодязів і каптажів, джерел, використовуваних для децентралізованого господарського питного водопостачання» СП №1226-75; ДСТ 2761-84 «Джерела централізованого господарсько-питного водопостачання. Гігієнічні, технічні вимоги і правила вибору»; ДСТ 2874-82 «Вода питна. Гігієнічні вимоги і контроль за якістю».

У випадку виникнення гострого отруєння на промисловому підприємстві працівники санітарно-епідеміологічної служби діють відповідно до «Порядку розслідування та ведення обліку нещасних випадків, професійних захворювань і аварій на виробництві», затв. Постановою Кабінету Міністрів України №1112 від 25.08.2004р. При цьому необхідно мати на увазі, що до розслідування вони приступають лише при одержанні офіційної заяви від керівника промислового підприємства або надходженні екстреного повідомлення з лікувальної установи. Крім того, вони працюють у комісії, яку очолює представник підприємства, а в разі тяжких випадків - представник Держнагляду охорони праці.

Епідускладнення також розслідуються згідно з наказами Міністерства охорони здоров'я та ін.

Виконання Закону України «Про правові застави цивільного захисту» санітарно-епідеміологічною службою ми бачимо як послідовну діяльність по виконанню існуючих законодавчих документів по нагляду за виконанням санітарного законодавства.

Усі надзвичайні ситуації можна розділити на кілька груп – це вогнища масових інфекційних захворювань, хімічні вогнища і радіологічні.

При виникненні вогнищ інфекційних захворювань санітарно-епідеміологічна служба працює згідно з наказами Мінздраву при одержанні екстрених повідомлень із ЛПЗ, здійснюючи розслідування, епідеміологічну діагностику і розробку заходів для локалізації вогнища, визначає порядок проведення дезінфекційних заходів в

осередках інфекційних хвороб.

При виникненні хімічного вогнища в ньому працює аварійно-рятувальний загін Міністерства по НС, який повинен, згідно зі статтею 20 Закону України «Про аварійно-рятувальну службу», забезпечити:

“оперативне визначення обстановки, що склалася внаслідок надзвичайної ситуації, зони ураження об'єкта чи території і основних напрямів дій, пов'язаних з ліквідацією надзвичайної ситуації;

вжиття термінових заходів для пошуку і рятування людей на уражених об'єктах та територіях і надання невідкладної медичної та іншої допомоги потерпілим;

визначення небезпечних факторів та додержання особовим складом вимог правил безпеки під час проведення аварійно-рятувальних робіт;

створення необхідних умов для підтримки працездатності особового складу;

зосередження в зоні надзвичайної ситуації необхідних сил, засобів, резервів та своєчасне введення їх у дію за призначенням;

оперативне усунення ускладнень, що виникають під час ліквідації надзвичайних ситуацій;

координацію дій своїх аварійно-рятувальних формувань”.

Санітарно-епідеміологічні станції I і II рівня “при отриманні інформації про виявлення хімічного, радіаційного забруднення, після проведення службами МНС дезактиваційних заходів повинні проводити лабораторні дослідження на хімічні речовини відомого походження за регламентом досліджень для санітарно-гігієнічних лабораторій, затверджених Міністерством охорони здоров'я України; проводити лабораторні дослідження зразків відібраних фахівцями МНС на наявність хімічних речовин відомого походження в повітрі, воді, ґрунті при надзвичайних ситуаціях згідно регламенту досліджень, затверджених МОЗ України (при необхідності); проводити дослідження на наявність ртуті після проведення демеркураційних заходів з метою оцінки можливості присутності людей.

Здійснювати реєстрацію інфекційних захворювань, професійних отруєнь та захворювань згідно форм обліку, затверджених МОЗ України”.

При визначенні функції СЕС при радіологічних аваріях виникли деякі ускладнення.

Згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 2 червня 2003р. №813 “Про затвердження Порядку взаємодії органів виконавчої

влади та юридичних осіб, які проводять діяльність у сфері використання ядерної енергії, у разі виявлення радіонуклідних джерел іонізуючого випромінювання в незаконному обігу”, розслідування “під час виявлення радіонуклідних джерел іонізуючого випромінювання в незаконному обігу, що не вимагає радикальних дій з ліквідації можливих наслідків”, проводять санітарно-епідеміологічна служба і Мінекоресурсів.

Згідно з п.13.11 “Державних санітарних правил забезпечення радіаційної безпеки України” 6.177-2005-09-02, зареєстрованих у Міністерстві юстиції України 20 травня 2005 долі № 552/10832, усі роботи виконуються аварійним персоналом, до складу якого входять персонал аварійного об'єкта або члени спеціальних заздалегідь підготовлених аварійних бригад.

У той же час в розділі 13 “Запобігання радіаційних аварій та ліквідація їх наслідків” (п.13.19) цих правил визначені функції спеціалістів санепідслужби, а саме:

“контроль за якістю і повнотою попереднього радіаційного обстеження на місці аварії, проведеного службою радіаційної безпеки установи;

контроль за повнотою виявлення осіб, що могли зазнати аварійного опромінення;

контроль за забезпеченням радіаційної безпеки осіб, які беруть участь у розслідуванні та ліквідації аварії;

контроль за рівнями радіоактивного забруднення виробничого та навколишнього середовища;

гігієнічна оцінка радіаційної ситуації в установах, СЗЗ і ЗС, а також персоналу, населення та осіб, що брали участь в аварійних роботах, на основі результатів радіаційного контролю, здійсненого службою радіаційної безпеки установи і власних контрольних випробувань;

контроль ефективності дезактивації та санітарної обробки;

контроль за збором, зберіганням, переробкою, видаленням та захороненням радіоактивних відходів, що утворились у результаті аварії;

розробка пропозицій для адміністрації території, підприємств з прогнозом радіаційної обстановки”.

Враховуючи, що санітарні правила вийшли пізніше, ніж Постанова КМУ, і працівники СЕС не є членами аварійно-рятувальних служб, вони не можуть знаходитися у вогнищі. У зв'язку з цим у разі виявлення матеріалу/об'єкту, який містить радіонуклідні джерела іонізуючого випромінювання і знаходиться в незаконному

обігу, радіологічні обстеження місця виявлення підозрілого матеріалу (об'єкта), у ході якого проводять вимірювання потужності експозиційної дози гамма-випромінювання, перевірку наявності поверхневого радіоактивного забруднення, дезактивацію на місці виявлення підозрюваного матеріалу (об'єкта), у місті Дніпропетровську виконує Дніпропетровський державний міжобласний спецкомбінат УДО “Радон” (за договором), який має ліцензію і державну реєстрацію для виконання цих видів робіт.

Окремого обговорення вимагає розділ спеціальних формувань. До цього часу у деяких документах фігурують протиепідемічні загони, мобільні бригади та інші формування (наприклад, скасована Постанова КМУ від 09.12.1997р. №1379).

Разом з тим, у “Положенні про державну службу медицини катастроф”, затвердженому Постановою КМУ від 11 липня 2001р. №827, зазначається, що:

«Усі медичні формування та особовий склад підлягають обов'язковій атестації. Порядок атестації медичних формувань, їх особового складу визначається МОЗ України.

Атестовані медичні формування вносяться до спеціального реєстру аварійно-рятувальних служб. На атестований особовий склад медичних формувань, внесених до реєстру, поширюються положення про права, обов'язки, гарантії соціального захисту та відповідальність рятувальників згідно із Законом України “Про аварійно-рятувальні служби».

У Законі України «Про аварійно-рятувальні служби» (стаття 3) вказано, що “завдання і функції конкретних аварійно-рятувальних служб визначаються їх статутами та положеннями, які розробляються відомствами та погоджуються з центральним органом виконавчої влади з питань надзвичайних ситуацій”.

Однак атестованих формувань або якихось положень про формування санепідслужби в Міністерстві охорони здоров'я немає.

Це ж положення декларується в статті 11 Закону України “Про аварійно-рятувальні служби”, а стаття 32 визначає відповідальність осіб, що допустили до аварійно-рятувальних робіт неатестовані формування.

Таким чином, в санепідстанціях I і II рівня, згідно із законодавством, немає формувань, що можуть бути направлені у вогнище надзвичайної ситуації (хімічної і радіологічної).

Виходячи з існуючих документів, ми розробили схему взаємодії санепідстанцій I і II рівня

та міністерства з надзвичайних ситуацій при виникненні надзвичайної ситуації (рис.).

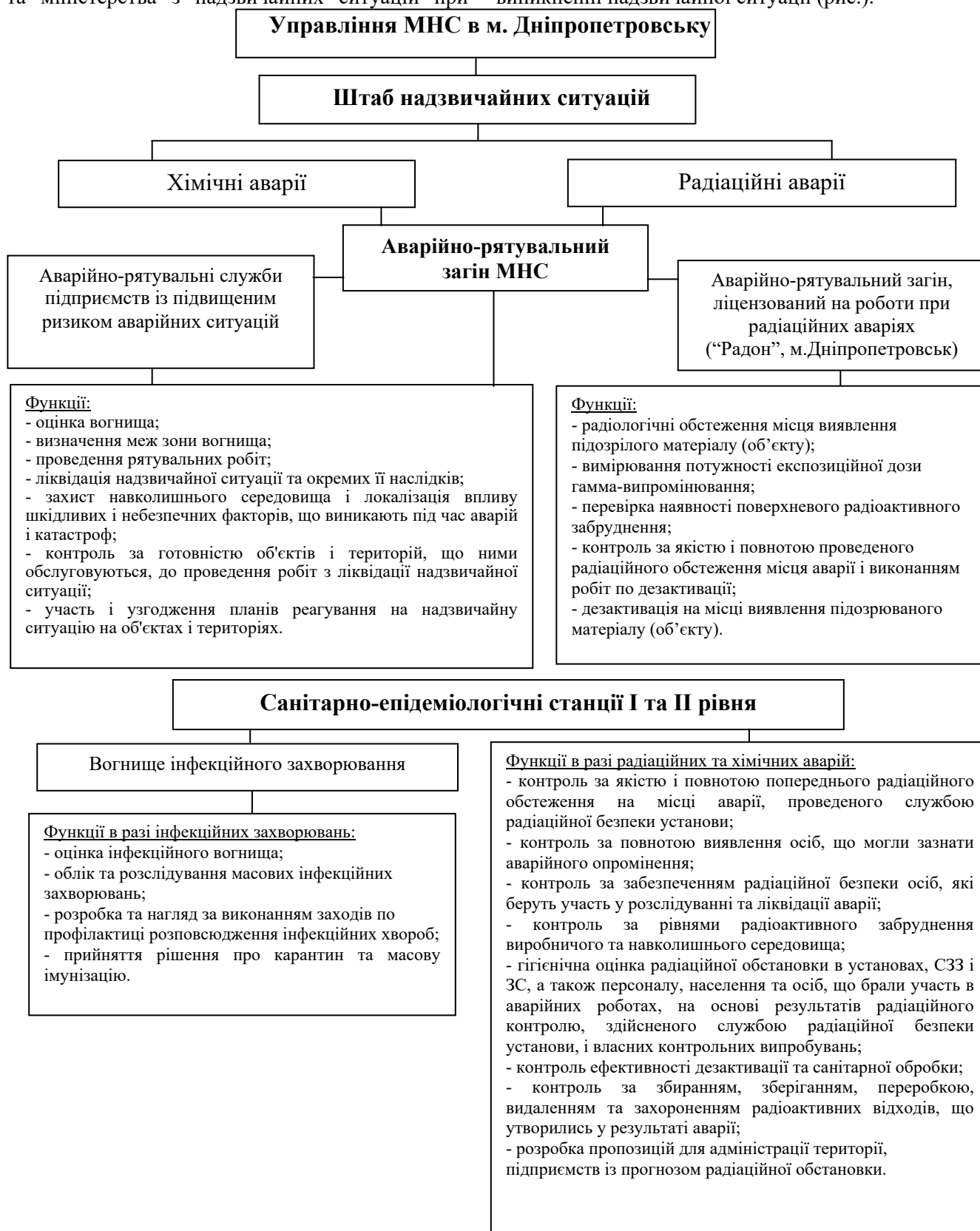


Схема взаємодії санітарно-епідеміологічної служби із службами управління Міністерства з надзвичайних ситуацій в м. Дніпропетровську

ВИСНОВКИ

1. Санітарно-епідеміологічна служба не має законодавчо оформленого формування для роботи в разі надзвичайних ситуацій.

2. Головні лікарі санітарно-епідеміологічної служби не мають права направити працівників СЕС у вогнище надзвичайної ситуації (хімічного та радіаційного характеру).

3. Працівники СЕС у випадку виникнення масових інфекційних захворювань, хімічного і радіологічного забруднення виконують роботи

згідно з існуючим санітарним законодавством.

4. Отруєння хімічними речовинами в побуті не розслідується санітарно-епідеміологічними установами.

5. Оптимізація системи готовності суспільства до дій у надзвичайних ситуаціях, в тому числі і при епідемічних ускладненнях, може бути досягнута шляхом системного підходу до створення структур і методів для рішення питань недопущення і ліквідації надзвичайних ситуацій згідно із законодавством.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Конституція України: Прийнята на 5-ій сесії Верховної Ради України 28 червня 1996р. – К.: 1997. – 80с.

2. Положення про Державну службу медицини катастроф: Постанова Кабінету Міністрів України від 11 липня 2001р. №827 // Зб. нормативно-директивних документів з охорони здоров'я. – 2001. – № 9. – С. 35-36.

3. Про аварійно-рятувальні служби: Закон України від 14 грудня 1999р. №1281 – XIV // Відомості Верховної Ради України. – 2000. – № 4, ст. 25. – С.26-41.

4. Про затвердження Порядку взаємодії органів виконавчої влади та юридичних осіб, які проводять діяльність у сфері використання ядерної енергії, в разі виявлення радіонуклідних джерел іонізуючого випромінювання в незаконному обігу: Постанова Кабінету Міністрів України від 2 червня 2003р. №813 // Зб. Урядових нормативних актів України. – 2003. – № 24, ст.458. – С. 15-21.

5. Про правові засади цивільного захисту: Закон України від 24 червня 2004р. №1859-IV // Відомості Верховної Ради України. – 2004. – № 39, ст.488. – С. 1498-1525.



УДК 614.76:613.95:711.454

**О.А. Шевченко,
Е.А. Деркачов,
Л.Б. Огір,
Н.М. Мороз*,
К.Ю. Огір***

ВПЛИВ ЗАБРУДНЕННЯ ҐРУНТУ НА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ НА ТЕРИТОРІЇ ІНТЕНСИВНОГО ТЕХНОГЕННОГО НАВАНТАЖЕННЯ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра гігієни та екології
(зав. – д. мед. н., проф. Е.А.Деркачов)
Санітарно-епідеміологічна станція Жовтневого району
(гол.лікар – к.мед.наук С.І.Вальчук)
м. Дніпропетровськ**

Ключові слова: екологія, ґрунт, важкі метали, захворюваність, кореляційний аналіз, регресійний аналіз

Key words: ecology, soil, heavy metals, morbidity, correlation analysis, regression analysis

Резюме. Загрязнение почвы является интегральным показателем техногенной нагрузки территории. Тяжелые металлы в промышленном городе представляют собой приоритетные загрязнители. Установлены достоверные средней силы корреляционные связи между заболеваемостью детей болезнями крови и органов кроветворения и концентрацией в почве марганца, ($r=0,32$; $p<0,01$), цинка ($r=0,54$; $p<0,01$), хрома ($r=0,60$; $p<0,01$) и никеля ($r=0,43$; $p<0,01$). Чувствительными оказались также органы пищеварения: коэффициенты корреляции для никеля составляют 0,47; для свинца 0,45; для хрома 0,39; для марганца 0,32 ($p < 0,01$). Установлена средней силы корреляционная связь ($p < 0,01$)

между распространённостью врожденных аномалий (пороков развития) среди детей и содержанием в почве никеля ($r=0,45$), марганца ($r=0,42$) и свинца ($r=0,32$). Построены модели линейной регрессии, позволяющие прогнозировать уровни заболеваемости по отдельным классам болезней в зависимости от интегральных показателей загрязнения почвы тяжёлыми металлами.

Summary. Soil pollution is an integral index of technogenic load of a territory. Heavy metals are the main pollutions in industrial city. There were determined reliable average correlation links between morbidity of children (diseases of blood and blood-forming organs) and concentration of Mg ($r=0,32$; $p<0,01$), Zn ($r=0,54$; $p<0,01$), Cr ($r=0,60$; $p<0,01$) and Ni ($r=0,43$; $p<0,01$) in the soil. Digestive organs were also sensitive: correlation ratio for Ni – 0,47; for Pb – 0,45; for Cr – 0,39; for Mn – 0,32; $p < 0,01$. There was determined average correlation link ($p<0,01$) between prevalence of congenital anomalies (defects of development) in children and content of Ni ($r=0,45$), Mg ($r=0,42$) and Pb ($r=0,32$) in the soil. There were developed models of linear regression, which allow to prognose morbidity levels in different classes of diseases in case of contamination with heavy metals..

За даними органів статистики України, Дніпропетровськ належить до однієї з найбільш техногенно навантажених територій. Щільність викидів забруднювальних речовин в атмосферу від стаціонарних джерел у розрахунку на квадратний кілометр території міста становить близько 294,0 т [1]. Обсяги викидів шкідливих речовин у розрахунку на 1 мешканця міста становлять 117,6 кг/рік. За рахунок седиментаційних процесів забруднювальні речовини затримуються у ґрунтовому покриві території міста. Другим суттєвим джерелом техногенного навантаження на ґрунт є промислові відходи, за складованим обсягом яких на території міста складає 38,9 млн.т. Пріоритетними забрудненнями докільця на території міста, виходячи із специфіки промислового виробництва та характеристики викидів автотранспорту, залишаються важкі метали (ВМ).

У зв'язку з означеним, аналіз накопичення ВМ у ґрунтах території міста та прогнозування можливих впливів на людину є невід'ємною складовою гігієнічних досліджень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У роботі проведено узагальнення даних лабораторних досліджень забруднення ґрунту на території різних районів міста важкими металами, проведених санітарно-епідеміологічною службою міста та лабораторією кафедри гігієни та екології ДДМА за 1997-2006 роки. Проаналізовано забруднення ґрунту марганцем, свинцем, цинком, залізом, хромом, нікелем та розраховані показники поліелементного [4] та територіального забруднення ґрунту ВМ [6].

Вивчення захворюваності серед дитячого населення міста за той же період часу проведено за даними звітів лікувально-профілактичних закла-

дів міста з угрупованням захворювань за класами хвороб (МКХ-10) та адміністративним районуванням.

За допомогою методів кореляційного, дисперсійного та регресійного аналізів [2, 3] визначені математико-статистичні залежності між вмістом ВМ у ґрунті на території міста та поширеністю захворювань за основними класами хвороб, згідно з МКХ-10. Розрахована кореляційна матриця коефіцієнтів парної кореляції між моноелементним та поліелементним забрудненням ґрунту важкими металами та поширеністю захворювань дитячого населення міста. Проведено прогнозування впливу забруднення докільця за вищезазначеними показниками та захворюваністю дитячого населення з побудовою фактичних та прогнозованих даних (за лініями регресії) поширеності захворюваності дитячого населення за окремими класами хвороб у залежності від вмісту важких металів у ґрунті за коефіцієнтами інтегрального територіального забруднення ($K_{\text{ІТЗГ}}$) за методикою [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показники кореляційного зв'язку між вмістом ВМ у ґрунтах території великого промислового міста та захворюваністю дитячого населення відображені у таблиці

Нами встановлена наявність статистично вірогідного ($p < 0,01$) середньої сили кореляційного зв'язку між концентрацією марганцю у ґрунті та поширеністю захворювань дитячого населення хворобами крові та органів кровотворення ($r=0,47$), хворобами ендокринної системи ($r=0,33$), системи кровообігу ($r=0,4$), системи травлення ($r=0,47$), шкіри та підшкірної клітковини ($r=0,38$), кістково-м'язової системи та сполучної тканини ($r=0,42$) та вроджених ано-

малій розвитку серед дітей ($r=0,42$), а також новоутворень серед дітей ($r = 0,32$). Марганець є біологічно активним хімічним елементом, і поясненням такої картини можуть бути численні літературні свідчення [5, 7] про участь марганцю у регуляції внутрішньоклітинного метаболізму. Основними шляхами впливу підвищених рівнів

марганцю в доквіллі на популяційний стан здоров'я населення можна вважати його функції в ліпідному обміні, що сприяє підвищенню синтезу холестерину; конкурентні відносини із залізом, магнієм; тропізм до підкоркових структур мозку; втручання та порушення синтезу РНК та ДНК.

Коефіцієнти парної кореляції між рівнями забруднення ґрунту важкими металами та показниками поширеності захворювань дитячого населення міста Дніпропетровська (за період 1996-2005 р.р.)

Класи хвороб	Метали				
	Mn	Pb	Zn	Cr	Ni
Інфекційні та паразитарні захворювання		0,40			
Новоутворення	0,32				
Хвороби крові та органів кровотворення	0,47		-0,54	0,60	0,43
Хвороби ендокринної системи, розладу живлення, порушення обміну речовин та імунітету	0,33	0,69	-0,37	0,50	0,35
Хвороби системи кровообігу	0,40				0,56
Хвороби системи травлення	0,32	0,45		0,39	0,47
Хвороби шкіри та підшкірної клітковини	0,38				
Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини	0,42				
Вроджені аномалії (вади розвитку)	0,42	0,32			0,45

Примітка: У таблиці наведені лише вірогідні коефіцієнти кореляції ($p < 0,01$)

Аналіз даних свідчить про наявність вірогідного, середньої сили зв'язку між забрудненням ґрунту свинцем та поширеністю хвороб ендокринної системи, розладу живлення, порушень обміну речовин та імунітету ($r=0,69$; $p < 0,01$), вроджених аномалій (вад розвитку) ($r=0,47$; $p < 0,01$), хвороб системи травлення ($r=0,45$; $p < 0,01$), інфекційних та паразитарних захворювань ($r=0,4$; $p < 0,01$). Свинець – неесенційний хімічний елемент, що характеризується вираженими кумулятивними якостями, в той же час є пріоритетним для міста Дніпропетровська забруднювачем довкілля, внаслідок значної автомобілізації, а також знаходження на території окремих промислових об'єктів (акумуляторний завод). Підтверджений нашими дослідженнями вплив територіального навантаження свинцем на показники поширеності захворювань співпадає з відомими клініко-патоморфологічними даними про сатурнізм.

Нами виявлені середньої сили від'ємні статистично значущі з високим ступенем вірогідності ($p < 0,001$) зв'язки між вмістом цинку в ґрунті та поширеністю захворювань дітей хворобами крові та органів кровотворення ($r = -0,54$), а також ендокринної системи, розладу травлення, порушення обміну речовин та імунітету ($r = -0,32$).

Важлива біологічна роль у живому організмі належить хрому. Основними проявами дії хрому є його взаємодія з інсуліном та вплив на вуглеводний та ліпідний обмін, а також мутагенна та канцерогенна дія на генетичний апарат клітки. Все вищезазначене пояснює виявлені нами вірогідні ($p < 0,01$) середньої сили зв'язки між вмістом хрому у ґрунті на території міста та поширеністю захворювань дитячого населення хворобами крові та органів кровотворення ($r = 0,6$) та хворобами ендокринної системи, розладу живлення, порушення обміну речовин та імунітету ($r = 0,37$).

Одним із найбільш небезпечних забруднень навколишнього середовища є нікель, причому прояви нікелевої інтоксикації аналогічні проявам його дефіциту та супроводжуються зниженням активності металоферментів, порушеннями гемопоезу, синтезу білка, РНК та ДНК, ліпідного обміну, цитопатичним ефектом. За нашими даними, кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом нікелю у ґрунті та поширеністю захворюваності дитячого населення виявлено для хвороб системи кровообігу ($r=0,56$; $p < 0,01$), системи травлення ($r=0,47$; $p < 0,01$), вроджених аномалій розвитку ($r=0,45$; $p < 0,01$), хвороб крові та органів кровотворення ($r=0,43$; $p < 0,01$) та хво-

роб ендокринної системи, розладу живлення, порушень обміну речовин та імунітету ($r=0,35$; $p<0,01$).

Поширеність захворювань серед дитячого населення міста хворобами крові та органів кро-

вотворення має вірогідний зв'язок середньої сили цієї патології з концентрацією у ґрунті марганцю ($r=0,32$; $p<0,01$), цинку ($r=0,54$; $p<0,01$), хрому ($r=0,60$; $p<0,01$) та нікелю ($r=0,43$; $p<0,01$), а також інтегральним забрудненням ґрунту ВМ.

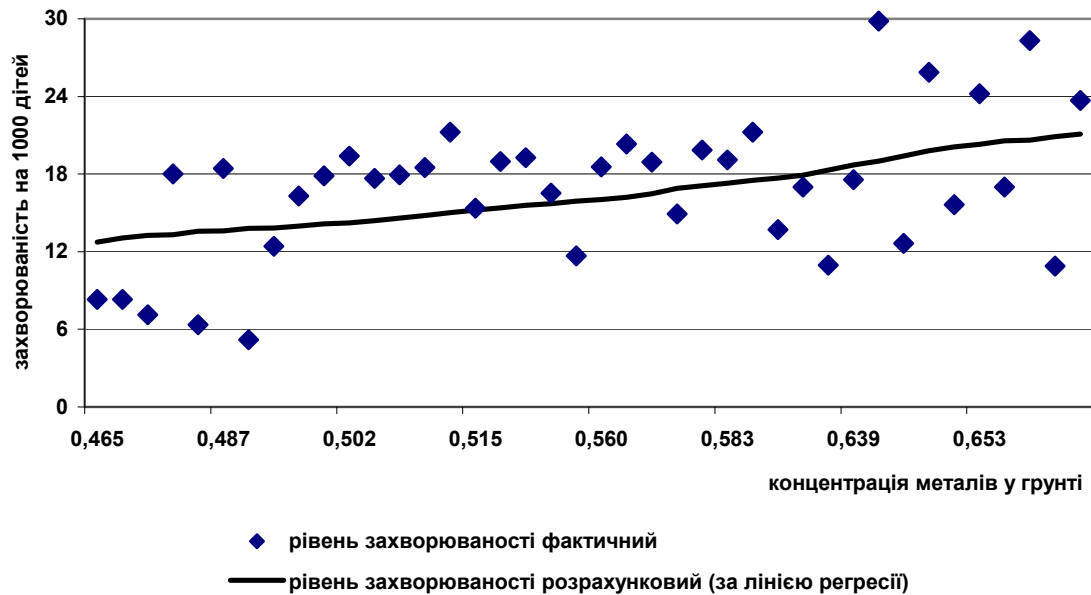


Рис. 1. Залежність поширеності хвороб крові та органів кровотворення у дітей від концентрацій важких металів у ґрунті ($K_{г\pm\text{г}}$)

Вразливими для дії ВМ у ґрунті виявились також, за нашими даними, органи травлення у дітей, поширеність захворювань якими корелює

із вмістом у ґрунті нікелю, свинцю, хрому та марганцю (коефіцієнти кореляції становлять відповідно 0,47; 0,45; 0,39 та 0,32; $p < 0,01$).

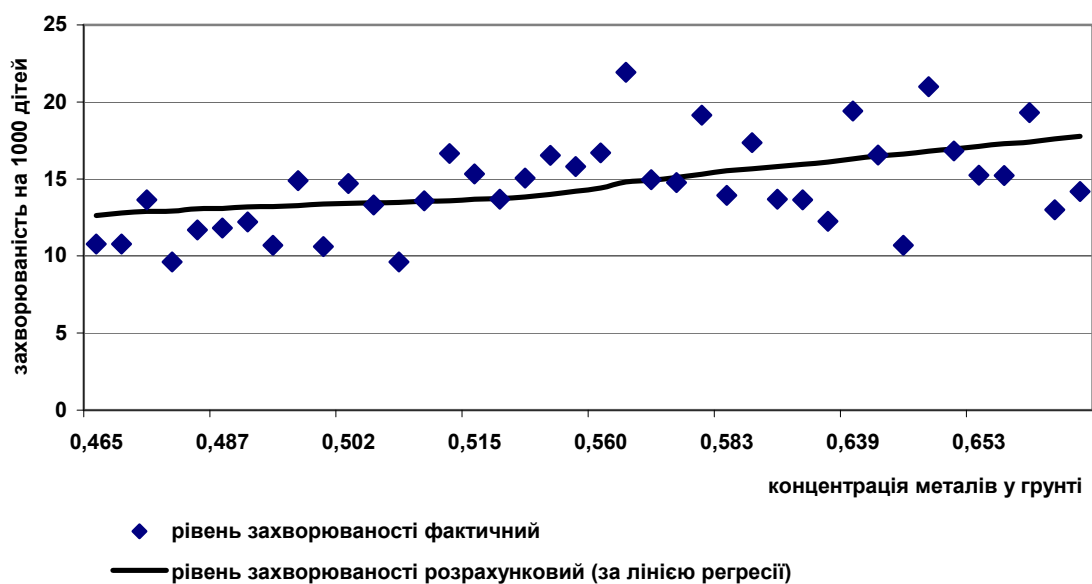


Рис. 2. Залежність поширеності вроджених аномалій у дітей від концентрацій важких металів у ґрунті ($K_{г\pm\text{г}}$)

Поширеність вроджених аномалій (вад розвитку) серед дітей показує середній рівень кореляційного зв'язку ($p < 0,01$) із вмістом у ґрунті нікелю ($r=0,45$), марганцю ($r=0,42$) та свинцю ($r=0,32$).

Обраховані нами за результатами проведених досліджень моделі лінійної регресії залежності окремих класів хвороб (згідно МКХ-10) від інтегрального показника концентрації ВМ у ґрунті свідчать, що найвища чутливість до комплексного та комбінованого впливу важких металів, що знаходяться у ґрунті, виявлена у відношенні хвороб крові та органів кровотворення (коефіцієнт множинної кореляції $R = 0,66$; коефіцієнт детермінації $D = 43,6\%$; $p < 0,05$), вроджених аномалій та вад розвитку ($R = 0,69$; $D = 47,6\%$; $p < 0,01$).

Графічне зображення фактичних та прогнозованих даних (за лініями регресії) поширеності захворюваності дитячого населення за окремими класами хвороб у залежності від вмісту важких

металів у ґрунті (за показниками інтегрального територіального забруднення Кітзг) наведено на рис. 1 та 2.

ПІДСУМОК

Таким чином, результати проведених досліджень підтверджують наявність вірогідного впливу забруднення ґрунту важкими металами на стан здоров'я населення, що підтверджується даними кореляційного і дисперсійного аналізу захворюваності дитячого населення. Це потребує підвищення уваги до діагностики мікроелементозів та адекватної корекції стану здоров'я населення з використанням системи медико-профілактичних заходів. Науково обґрунтований прогноз можливих змін стану здоров'я населення від впливу несприятливих факторів довкілля є невід'ємною складовою гігієнічних досліджень та служить основою розробки по збереженню та зміцненню здоров'я населення та його окремих груп.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зеренкова Ж.П. Стан довкілля у місті Дніпропетровську // Екополіс.-2006. - № 1 (15).- С. 54-58.
2. Лакин Г.Ф. Биометрия: Учеб. пособие для биол. вузов. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высш. шк., 1990. – 351с.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: МОРИОН, 2000. – 320с.
4. Методические указания по оценке степени опасности загрязнения почвы химическими веществами: №4266-87: Утв. МЗ СССР от 13.04.87 / Гл. сан.-эпид управление МЗ СССР. – М., 1987. – 25 с.
5. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / Авцын А.П., Жаворонков А.А., Ришт М.А. и др.; АМН СССР. – М.: Медицина, 1991. – 496с.
6. Огір Л.Б. Методологічні підходи до вивчення забруднення ґрунту важкими металами на території населених місць // Мед. перспективи. – 1998. - Т.3, №1. – С. 86 - 89.
7. Смоляр В.И. Гипо- и гипермикроэлементозы. – К.: Здоровья, 1989. –152с.



УДК 616.36-002:616-036.22(477)

Т.А. Сергеева

УДОСКОНАЛЕННЯ СИСТЕМИ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА ГЕПАТИТАМИ В І С В УКРАЇНІ

*Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В.Громашевського АМН України
лабораторія вірусних гепатитів та ВІЛ-інфекції
(зав. – д. мед. н., проф. А.Л.Гураль)
м. Київ*

Ключові слова: *вірусні гепатити В і С, епідемічний процес, система епідеміологічного нагляду, структура системи епідеміологічного нагляду*

Key words: *viral hepatitis B and C, epidemic process, system of epidemiological surveillance, structure of epidemiological surveillance system*

Резюме. *В роботі представлена концепція системи епідеміологічного нагляду за вірусними гепатитами В і С в Україні. Система ґрунтується на закономірностях розвитку епідемічного процесу гепатитів В і С в сучасних умовах, преемственности структури епідеміологічного нагляду, досягненнях іммунодіагностики і профілактики. Рассмотрены элементы и специфические функции информационно-диагностической, контрольной подсистем эпидемиологического надзора.*

Summary. *This article presents the concept of epidemiological surveillance system on viral hepatitis B and C in Ukraine. This system is based on regu-*

larities of epidemic process development in case of hepatitis B and C at present time, succession of epidemiological surveillance structure, achievements of immunodiagnostics and prophylaxis. The elements and specific functions of informative, diagnostic and control subsystems of epidemiological surveillance are presented.

Найбільш дієвою формою керування епідемічним процесом (ЕП) при інфекційних хворобах є епідеміологічний нагляд (ЕН) – система динамічної оцінки стану і тенденцій розвитку ЕП у просторі, часі, серед окремих груп населення з метою розробки та своєчасного проведення науково обґрунтованих протиепідемічних і профілактичних заходів [9,12]. Стосовно парентеральних вірусних гепатитів (ВГ), зокрема гепатитів В (ГВ) і С (ГС), на сьогодні цілісна система і структура ЕН не розроблені. Окремі питання, що стосуються елементів ЕН ГВ, висвітлені у наказі МОЗ СРСР № 408 “О мерах по снижению заболеваемости вирусными гепатитами в стране” та у деяких методично-інструктивних документах: “Организация и проведение эпидемиологического обследования очагов гепатита В” (Київ, 1985), “Организация эпидемиологического надзора за гепатитом В” (Київ, 1990). З моменту видання цих матеріалів відбулися значні зміни у розвитку ЕП ГВ в Україні, що відобразилось на його кількісних та якісних характеристиках, структурі домінуючих шляхів і факторів передачі збудника, у віковому розподілі інфікованих та хворих і т. ін. Щодо ГС, то з документів регламентуючого рівня можна назвати наказ МОЗ України № 106 “Про обстеження донорів на гепатит С” (1994 р.), з методично-інструктивних – методичні рекомендації “Гепатит С: епідеміологія, діагностика, клініка, лікування” (Київ, 2003).

Епідемічний процес являє собою складну багаторівневу систему, що потребує й певної системності ЕН. За сучасними уявленнями, ЕН складається з послідовних, пов'язаних між собою підсистем: інформаційної, діагностичної і контрольної підсистем. Інформаційна підсистема має забезпечувати дані про епідемічну обстановку. Діагностична, або аналітична підсистема, або епідеміологічна діагностика, являє собою методологію розпізнавання конкретних проявів ЕП, причин та умов ризику інфікувань і захворювань серед населення. Контрольну підсистему ще називають організаційно-виконавчою підсистемою або підсистемою прийняття управлінських рішень. Отже, її специфічною функцією є розробка програми протиепідемічних та профілактичних заходів, адекватних епідемічній ситуації, що склалася, та контроль ефективності цих заходів [1,4,13,14].

Інформаційна підсистема епідеміологічного нагляду за гепатитами В і С. Ключовим елементом ЕН в цілому є інформаційна підсистема. Структура інформаційної підсистеми включає об'єкти ЕН; ознаки, що реєструються (епідеміологічні ознаки); маркери інфікування; методи реєстрації та їх забезпечення; контингенти, які підлягають обстеженню; установи-виконавці реєстрації [8].

Об'єктами ЕН за ВГ є установи служби крові, ЛПЗ інфекційного та неінфекційного профілю МОЗ, АМН України, різних міністерств та відомств, шкірно-венерологічні диспансери, пологові будинки, наркологічні диспансери, спеціалізовані дитячі заклади, родинні вогнища інфекції, а також інші, де можуть складатися умови для реалізації парентеральної передачі збудників.

До ознак, що реєструються, відносять такі кількісні ознаки ЕП, як захворюваність, ураженість, хворобливість, смертність, летальність, поширеність, втрата працездатності, характер динаміки захворюваності, носійства, смертності, летальності. Мають значення також показники, котрі характеризують розподіл хворих, носіїв та померлих по території, за соціальними, віковими, гендерними, професійними групами. Показники сезонності, вогнищевості та деякі інші не відіграють суттєвої ролі при здійсненні ЕН за парентеральним ВГ [6,15].

Захворюваність на ГВ в Україні реєструється з 1970 р., ГС – з 2003 р, але до матеріалів статистичної звітності потрапляють лише випадки гострого гепатиту. При цьому відомо, що ГВ і ГС характеризуються різноманітністю клініко-морфологічних проявів; тривалою, еволюційно зумовленою персистенцією збудників в організмі людини; переважанням неманіфестних, важких для діагностики форм патологічного процесу над клінічно вираженими варіантами; зростанням кількості хронічних гепатитів тощо [5,7]. Ці обставини сприяють тому, що при ГВ і ГС прихований компонент ЕП, що формується, зокрема, за рахунок значного числа недіагностованих хворих, суттєво перевищує його видимі прояви. Реєстрація лише гострих форм ГВ і ГС не відображає, а скоріш викривляє дійсну захворюваність, ускладнює оцінку справжньої інтенсивності ЕП. Враховуючи викладене, а також досвід реєстрації парентеральних ВГ в інших країнах світу, необхідно в

найближчий час впровадити розмежовані показники, котрі характеризують інтенсивність ЕП ВГ: 1) захворюваність на гострі ГВ і ГС з клінічно маніфестними проявами; 2) захворюваність на хронічні ГВ і ГС з клінічно маніфестними проявами; 3) захворюваність на гострі ГВ і ГС без клінічних проявів (випадки без жовтяничного, субклінічного перебігу); 4) захворюваність на хронічні ГВ і ГС без клінічних проявів; 5) хронічне вірусоносійство збудників ГВ і ГС. Потребують відображення у звітності й випадки мікст-гепатитів вірусної природи. При оцінці показників смертності, летальності, інвалідності, пов'язаних з інфікуванням вірусами ГВ і ГС (ВГВ, ВГС), також необхідно враховувати усі варіанти клінічного перебігу цих інфекцій. Чітка оцінка захворюваності на гострі та хронічні ВГ дозволить максимально наблизитися до визначення реального рівня поширення інфекцій, розраховувати економічні збитки, спричинені тією чи іншою формою ГВ/ГС, визначити необхідні витрати.

Важливою складовою інформаційної підсистеми ЕН є маркери інфікування, виявлення яких допомагає у вирішенні ряду клініко-епідеміологічних завдань: встановленні діагнозу, контролі ефективності терапії, аналізі епідеміологічного фону, оцінці ефективності профілактичних заходів тощо. Можна виділити клінічні, серологічні, біохімічні, морфологічні, молекулярно-біологічні та ряд інших маркерів. З погляду ЕН, слід зупинитися на серологічних та молекулярно-генетичних маркерах інфікування ВГВ та ВГС, визначення яких, зокрема, дозволяє проводити сероепідеміологічні дослідження з метою оцінки поширення інфекцій, визначення груп і факторів підвищеного ризику інфікування, тощо. Сероепідеміологічні дослідження базуються на систематичному дослідженні зразків сироваток крові від різних соціальних, гендерних, вікових груп населення на маркери ГВ та ГС. За сучасними уявленнями, виявлення специфічних маркерів інфікування дозволяє судити про рівень інфікованості тієї чи іншої групи населення або популяції в цілому, виявляти групи підвищеного ризику, оцінити масштаби циркуляції збудників, проводити сероепідеміологічний контроль територій, що допомагає в оперативній оцінці епідемічної ситуації, ранньому виявленню її змін та прогнозуванню наслідків [2,8]. Актуальними маркерами інфікування збудниками ГВ і ГС, з позиції сероепідеміологічних досліджень, є НВsAg і антитіла до корового антигену (анти-НВс) ВГВ та антитіла до ВГС (анти-ВГС) [11,16].

Функції реєстрації ознак (методи реєстрації) мають виконувати клінічне спостереження у поєднанні з клініко-лабораторними дослідженнями та статистичним обліком.

При формуванні обстежуваних контингентів спираються, насамперед, на мету досліджень. Дослідження можна умовно розподілити на діагностичні, за епідемічними показаннями та профілактичні [8,11,16]. Діагностичні дослідження спрямовані на встановлення та верифікацію діагнозу; їх необхідно здійснювати при підозрі (або з метою виключення) гострого чи хронічного ВГ. Обстеження за епідемічними показаннями мають місце при розслідуванні спалахів ВГ, оцінці ефективності протиепідемічних і профілактичних заходів, сероепідеміологічних дослідженнях. Вони також необхідні при виникненні одиничних або групових захворювань ВГ у ЛПЗ, дитячих дошкільних, спеціалізованих закладах, інших організованих колективах, у родинних вогнищах інфекції, в оточенні хворих на гострі або хронічні ВГ та вірусоносіїв, при професійному інфікуванні тощо. Профілактичні обстеження повинні поширюватися на певні контингенти осіб, таких як донори крові, кісткового мозку, органів, тканин; персонал закладів служби крові; вагітних; медичних працівників та цілий ряд інших¹.

Епідеміологічна діагностика. Діагностична підсистема ЕН включає у себе аналіз захворюваності (оперативний – короткостроковий, ретроспективний – довгостроковий, проспективний – прогноз на майбутнє) та епідеміологічне обстеження [6,14,15]. Оперативний епідеміологічний аналіз (ОЕА) має забезпечувати своєчасну й швидку оцінку епідемічної ситуації та особливостей розвитку ЕП за короткий проміжок часу або на певний момент. Основною метою ОЕА є моніторинг, своєчасне виявлення змін ЕП та їх причин, перевірка ефективності обраної тактики втручання у ЕП.

При плануванні ОЕА необхідно враховувати, що основний компонент ЕП при парентеральних ВГ формується за рахунок безжовтяничних, субклінічних форм гострих та хронічних ГВ і ГС. При цьому динаміці формування хронічних ГВ і ГС притаманна певна інертність, тобто можуть тривалий час реєструватися високі показники захворюваності на хронічні ВГ після зниження захворюваності на гострі гепатити. Так, між динамікою реєстрації гострих і хронічних форм ГВ спостерігається кореляційна залежність із

¹ Перелік і обґрунтування контингентів для профілактичних досліджень, так само як і порядок їх проведення потребують окремої публікації.

зсувом на 5 років. При ГС взаємозв'язки між гострою та хронічною захворюваністю більш складні і ще більш розтягнуті у часі [10,17]. Виходячи з цього, ОАЕ не може дати вичерпної інформації щодо ГВ і ГС за короткий проміжок часу, за винятком випадків спалахів інфекцій. Для оцінки дійсної інтенсивності сукупного ЕП ГВ і ГС, а не окремо гострої та хронічної захворюваності у комплексі статистичних досліджень необхідно застосовувати методи екстраполяції з урахуванням кількості населення, яке обстежується на маркери інфікування збудниками гепатитів, і частотні показники НВс-антигенемії та циркуляції анти-ВГС в різних групах населення.

Ретроспективний епідеміологічний аналіз (РЕА) дозволяє оцінити епідемічну ситуацію за значний період (не менше року), що передуює моменту дослідження. Результати РЕА служать джерелом прогностичної інформації та відповідною точкою для ОАЕ [6,15]. При проведенні РЕА необхідно враховувати багаторічну, річну динаміку захворюваності сукупного населення та його окремих популяцій (різної статі, віку, соціальної належності і т.ін.), а також аналіз захворюваності по окремих територіях та за певними ознаками (факторами ризику, охопленням профілактичними щепленнями тощо). Отримані дані у сукупності дозволяють виявляти найбільш уражені групи населення та провідні фактори ризику інфікування; пояснювати причини змін рівнів захворюваності у країні в цілому, на окремих територіях та серед певних контингентів; цілеспрямовано планувати й проводити адекватні протиепідемічні та профілактичні заходи.

Для повної й об'єктивної оцінки ЕП ГВ і ГС, прогнозу захворюваності та епідемічної ситуації при виконанні РЕА необхідно користуватися комплексом статистичних підходів, що відображають інтервальні (захворюваність) і моментні (поширеність) показники. При цьому не можна недооцінювати значення кумулятивних показників: загальна сума усіх нових випадків ГВ і ГС, зареєстрованих протягом року, дозволяє оцінити інтенсивність та динаміку ЕП цих інфекцій в цілому і, зокрема, темпи і тенденції накопичення джерел збудників (з урахуванням високого хроніогенного потенціалу ВГВ і ВГС) – так звані “потенціал нозоформ” [10,17]. Для оцінки дійсної кількості осіб з прихованими варіантами гострих та хронічних ГВ і ГС, як і у випадку ОАЕ, треба користуватися методами екстраполяції.

При проспективному епідеміологічному ана-

лізі (ПЕА) оцінюють ті ж самі ознаки, що й при РЕА, але з урахуванням не тільки ураженого, але й здорового, сприйнятливого населення. Принципова різниця між цими методами полягає у тому, що при ретроспективному дослідженні епідеміолог йде від факту захворювання до його причини, тоді як при проспективному – від причини до захворювання [14,15]. При проведенні проспективного аналізу користуються двома основними методичними підходами: “поперечний” та “продольний” [3,15]. “Поперечне” дослідження дозволяє оцінити епідемічну ситуацію у конкретний момент часу (моментну поширеність), “продольне” – зміни епідемічної ситуації в динаміці у порівнянні з іншими періодами. Одним із різновидів поперечного дослідження є крос-секційне, за результатами якого можна зробити висновок про моментну поширеність інфекцій серед окремої групи населення (підвищеного ризику інфікування, професійної тощо) у певний проміжок часу. Дані, отримані у ході ПЕА дозволяють порівнювати частоту виникнення захворювань в одній групі населення відносно до іншої (визначати відносний ризик). Фактичні матеріали, отримані в результаті ПЕА, вкрай необхідні для визначення обсягів лікувальної роботи у майбутній період, протиепідемічної діяльності та матеріальних витрат на їх здійснення.

Епідеміологічне обстеження. Важливим розділом епідеміологічної діагностики є епідеміологічне обстеження (ЕО) осередку, яке у випадку ВГ може розгорнутися у епідеміологічне спостереження. Оскільки ВГ віднесені до небезпечних інфекцій, згідно з Наказом МОЗ України № 133 (від 19.07.1995 р. “Про затвердження Переліку особливо небезпечних, небезпечних інфекційних та паразитарних хвороб людини і носійства збудників цих хвороб”), кожний осередок ГВ і ГС має підлягати обов'язковому ЕО. Мета ЕО осередку полягає у встановленні причин його виникнення та у визначенні умов розповсюдження даної інфекційної хвороби. При цьому необхідно виявити джерело інфекції, шляхи та фактори передачі збудника; окреслити межі (кордони) осередку; провести заходи з його ліквідації [6].

При проведенні ЕО, окрім епідеміологічного анамнезу та опитування хворого, необхідно здійснювати ретельний огляд і санітарне обстеження осередку, вивчати медичну та іншу документацію (що може мати відношення до осередку), проводити лабораторні обстеження не тільки хворого, але й осіб, які з ним спілкувалися. Слід підкреслити, що при ВГ особли-

вого значення набуває лабораторне забезпечення ЕО вогнища інфекції. Необхідно приділити увагу таким моментам, як стан житла, скупченість людей, соціально-побутові умови проживання і праці тощо. У ЛПЗ, спеціалізованих дитячих установах, закладах для осіб із психічними розладами та деяких інших може виникнути потреба у більш детальному санітарно-вірусологічному обстеженні обладнання та предметів середовища, зокрема на наявність слідів крові. Необхідна перевірка звітної документації щодо дотримання санітарно-протиепідемічного режиму у таких закладах.

ЕО вогнищ ГВ і ГС має свої особливості, оскільки воно часто завершується тривалим клініко-епідеміологічним спостереженням із використанням сучасних методів специфічної діагностики з метою визначення безжовтяничних і субклінічних варіантів інфекційного процесу та контролю стану здоров'я осіб, які спілкувались і контактували з хворими.

Контрольна підсистема. Контрольну підсистему можна також називати підсистемою прийняття управлінських рішень або організаційно-виконавчою підсистемою. Вважаємо, що на сучасному етапі розвитку епідеміологічної науки більш доцільним було б конкретизувати назву цієї системи – „контрольно-організаційна”, оскільки її специфічними функціональними компонентами є обґрунтування, планування, організація, контроль проведення профілактичних та протиепідемічних заходів, при необхідності їх коригування, а також оцінка їх ефективності. Саме ця підсистема має реалізовувати заходи, спрямовані на вдосконалення системи виявлення, обліку та реєстрації випадків усіх варіантів парентеральних ВГ. Контрольно-організаційна підсистема ЕН за ГВ і ГС має бути спрямована на усі три ланки ЕП при цих інфекціях: джерело інфекції, розрив механізму передачі збудників та сприйнятливий населення.

Численними дослідженнями показано, що основними джерелами, які підтримують циркуляцію збудників та високу інтенсивність ЕП при парентеральних ВГ, є хворі на хронічні ГВ і ГС, а також хронічні вірусоносії й особи із латентними, безсимптомними, стертими форма-

ми ВГ. Виявлення хворих на хронічні ВГ, розуміння їх ролі як джерел інфекції з наступними протиепідемічними заходами є потужним механізмом впливу на активність ЕП. Важливу роль у цьому відіграють профілактичні обстеження.

Розрив парентерального механізму передачі збудників при ГВ і ГС передбачає наступні групи заходів [5,7]: запобігання післятрансфузійних/ післятрансплантаційним гепатитам; передачі ВГВ і ВГС у медичних закладах при проведенні лікувально-діагностичних парентеральних втручань, не пов'язаних із гемотрансфузіями або трансплантацією; внутрішньолікарняному поширенню ГВ і ГС; інфікуванню при немедичних парентеральних втручаннях (введенні наркотичних препаратів, татуюванні, пірсінгу, процедурах манікюру й педикюру та ін.); професійним інфікуванню медичними працівниками; зниження ризику інфікування ВГВ і ВГС статевим шляхом; запобігання зараженню у сімейних осередках інфекції; профілактика перинатального інфікування і ряд інших.

Підвищення захисту від збудників парентеральних ВГ сприйнятливого населення шляхом специфічної імунопрофілактики на сьогодні є реальним лише у відношенні ГВ, оскільки вакцин проти ГС поки що не існує. Щеплення проти ГВ на сьогодні є одним із найпотужніших засобів боротьби з цією інфекцією. Проте для того, щоб наблизитись до результатів, очікуваних від вакцинопрофілактики, необхідна оцінка її епідеміологічної та імунологічної ефективності і, за необхідності, – внесення коригувальних змін до календаря профілактичних щеплень.

ПІДСУМОК

Таким чином, при комплексній розробці основних положень системи ЕН за парентеральними ВГ в Україні в цілому та на окремих територіях необхідно враховувати дійсну інтенсивність, прояви, тенденції та рушійні сили ЕП на сучасному етапі з урахуванням їх клініко-епідеміологічних особливостей, структури, багатфакторності розвитку ЕП, досягнень сучасної діагностики й профілактики.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беляков В.Д. Эпидемиологический надзор – основа современной организации противоэпидемиологической работы // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1992. – N 8. – С.53-56.
2. Васильева В.И. Серозэпидемиологический контроль в системе эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями // Проблемы ин-

- фектологии. – М.: Медицина, 1991. – С. 306-314.

3. Гисеке Й. Современная эпидемиология инфекционных болезней. – 2-е изд. – М.: 2004. – 290 с.

4. Далматов В.В., Обухова Т.М., Стасенко В.Л. Эпидемиологический надзор и социально-гигиенический мониторинг в системе управления здоровьем населения // Эпидемиология и ин-

фекционные болезни. – 2005. – № 2. – С. 34 - 38.

5. Епідеміологічна характеристика гепатиту В в Україні і шляхи підвищення ефективності його профілактики / Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеева Т.А. та ін. // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 2. – С. 35-42.

6. Епідеміологічний метод дослідження. Епідеміологічна діагностика: (Навч.-метод. посіб.) / Гоц Ю.Д., Попович О.Б., Павлова Н.О. та ін. – К.: 2003. – 52 с.

7. Епідеміологія гепатиту С в Україні: сучасний стан проблеми / Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеева Т.А., Шагінян В.Р. // Вчення Л.В. Громашевського в сучасних умовах боротьби з інфекційними хворобами. – К., 2006. – С. 54-58.

8. Информационная подсистема эпидемиологического надзора за гепатитом В / Фролов А.Ф., Оргель М.Я., Гураль А.Л., Тьчинский Н.В. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1991. – № 7. – С. 46-48.

9. Покровский В.И. Пути оптимизации эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями в стране // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1986. – № 11. – С. 3-7.

10. Пути совершенствования эпидемиологической диагностики вирусных гепатитов В и С / Шляхтенко

Л.И., Мукомолов С.Л., Сулягина Л.Г., Шаргородская Е.П. и др. // Мир вирусных гепатитов. – 2006. – № 1. – С. 2-10.

11. Сергеева Т.А., Шагінян В.Р., Манько В.Г. Серологічна діагностика гепатиту С: підходи до досліджень в залежності від мети і завдань // Лаб. діагностика. – 2004. – № 4. – С. 11-17.

12. Современный эпидемиологический анализ: Шаханина И.Л., Чернова Т.П., Ивлиева О.М. и др.; ВНИИМИ. Сер.: Эпидемиология, вирусология и инфекционные болезни. Вып. 3. – М., 1987. – 73 с.

13. Черкасский Б.Л. Руководство по общей эпидемиологии. – М.: Медицина, 2001. – 560 с.

14. Черкасский Б.Л. Системный подход в эпидемиологии. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.

15. Черкасский Б.Л. Эпидемиологический диагноз. – Л.: Медицина, 1990. – 208 с.

16. Шагінян В.Р., Гураль А.Л., Маричев И.Л. Задачи и возможности лабораторного тестирования при вирусных гепатитах // Лаб. диагностика. – 2000. – № 2. – С. 36-40.

17. Шляхтенко Л.И. Системный подход к изучению эпидемического процесса гепатитов В и С, прогноз и принципы профилактики // Мир вирусных гепатитов. – 2003. – № 7-8. – С. 14-15.



УДК 613.24:615.356-008.64:616.15:612.398.192-053.6

С.А. Щудро

ВПЛИВ ВІТАМІННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХАРЧУВАННІ ШКОЛЯРІВ-ПІДЛІТКІВ НА АМІНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ПЛАЗМИ КРОВІ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра гігієни та екології
(зав. – д. мед. н., проф. Е.А. Держачов)*

Ключові слова: *школярі-підлітки, харчовий раціон, полівітамінна недостатність, підлітковий період розвитку, амінокислотний склад плазми крові*

Key words: *pupil-adolescents, nutrition budget, polyvitamin insufficiency, adolescent period of development, amino acid blood plasma content*

Резюме. *Проанализирован витаминный состав среднесуточных пищевых рационов школьников-подростков. Изучен состав свободных и связанных аминокислот плазмы крови при поливитаминной недостаточности. Выявлена сильная корреляционная связь между количеством свободных и связанных аминокислот. Обговаривается возможность использования аминокислотного анализа как способа исследования механизма протекания патологических процессов в подростковом периоде развития, а также как диагностического показателя донозологических состояний организма школьников-подростков.*

Summary. *There was analyzed vitamin content of daily average nutrition budget of pupil-adolescents. There was studied content of free and bounded amino acids of blood plasma in polyvitamin insufficiency. There was revealed a strong correlation link between amount of free and bounded amino acids. Possibilities of amino acid analysis usage as a means of investigation of a mechanism of pathologic processes course in adolescent period of development as well as diagnostic index of donosologic states of the organism of pupil-adolescents are discussed.*

Серед медико-біологічних заходів, які забезпечують адаптацію організму до фізичних та нервово-психічних навантажень, суттєву роль відіграє харчування. Особливістю зростаючого організму є підвищений білковий катаболізм, проявом якого є зміни концепції амінокислот у плазмі крові (Платонов В.Н., 1997 [14]; Уилмор Дж.Х., Костилл Д.Л., 1997 [16]).

Метаболізм білків в організмі людини безпосередньо пов'язаний з обміном азоту, який в цілому збалансований, тобто кількість білкового азоту, що поступає та виділяється приблизно однакова. Амінокислоти як структурні ланки тісно пов'язані з енергетичним обміном і метаболізмом вуглеводів та ліпідів. В силу цього обмін амінокислот визначає формування патологій різноманітної етіології: хвороби серцево-судинні, нирок, печінки, легень, крові та ін. [1-4, 6, 7, 10-12, 15, 20, 22]. Необхідно також відмітити роль амінокислот – попередників синтезу нейромедіаторів, порушення якого призводить до виникнення цілого ряду психічних розладів [5, 10, 11].

Обмін амінокислот перебігає з урахуванням цілого ряду ферментів. Особливу пріоритетність для білкового обміну мають такі вітаміни: тіамін, рибофлавін, вітамін В₆, фолієва кислота (Весуе М.Д. et al., 2000).

Мета роботи полягає у вивченні впливу вітамінної недостатності у харчуванні школярів-підлітків на амінокислотний склад плазми крові.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктом дослідження була плазма крові підлітків-школярів, які розподілилися в залежності від стану здоров'я та раціону харчування (20 хлопців та 20 дівчат). Кров брали з вен натще. Вільні амінокислоти крові (ВАК) отримували шляхом відділення еритроцитарної маси від плазми 50% сульфасаліцилової кислоти в співвідношенні 10:1 відповідно, згідно з методом [12, 16].

Паралельно проводили гідроліз білка [5] в плазмі для визначення зв'язаних амінокислот (ЗВАК). Амінокислотний аналіз проводили на автоматичному амінокислотному аналізаторі ААА-Т-339 (ЧССР) у режимі гідролізату. На основі отриманих амінограм у співвідношенні з літературними джерелами [3] розраховували індекс Фішера (ІФ) як співвідношення сум амінокислот із розгалуженим ланцюгом (АКРЛ) – валіну, лейцину, ізолейцину та ароматичних амінокислот (ААК) – фенілаланіну, тирозину:

$$ІФ = АКРЛ / ААК$$

Амінокислотний індекс (АІ) розраховували за наступною формулою:

$$АІ = \text{кільк. ВАК} / \text{кільк. ЗВАК}$$

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили з використанням пакету прикладних програм Statistika 5.0 за допомогою t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі середньодобових раціонів харчування школярів-підлітків виявлені негативні закономірності по білковому та вітамінному складах (табл.1). Так, у раціонах зареєстровано дефіцит білка, особливо тваринного походження (22,6 - 33,8 %). Такий склад добових харчових раціонів вказує на низьку забезпеченість життєво важливими нутрієнтами з високою біологічною цінністю, що вкрай негативно діє на зростаючий організм.

Поряд з нераціональністю білкового компоненту їжі харчові раціони характеризуються вираженим полівітамінним дефіцитом, за винятком токоферолу. Відхилення від вікових фізіологічних норм для більшості вітамінів становили 10,5 – 47,3 %. Особливо значна недостатність встановлена для наступних вітамінів: D (35,2 – 72,0 %), рибофлавіну (45,6 – 47,3 %), А (23,7 – 45,1 %), фолату (32,0 – 33,9 %).

Гомеостатична дія вітамінів проявляється в наступному: специфічній біологічній дії, активації біохімічних етапів у обмінних процесах, (виступають як донатори специфічних хімічних груп), реабілітаційно-відновній дії після усунення дефіциту, профілактичній дії при станах, зумовлених захворюваннями. Особливу значущість має те, що білковий дефіцит спричинює виникнення метаболічного дисбалансу на всіх етапах перетворення амінокислот: всмоктування, транспортування, синтез і деградація білка.

Відомо, що при недостатньому споживанні вітамінів з їжею вже через чотири тижні в організмі виявляються біохімічні і клінічні симптоми їх недостатності [13, 17, 18]. Зокрема, з рівнем вітаміну В₆ пов'язана забезпеченість процесів метаболізму амінокислот (Miller L.T. et al.) [19].

Характеристика амінокислотного складу плазми крові приведена в таблиці 2, котра не лише відображає їх вміст за статевою ознакою (хлопці, дівчата), але і характеризує раціон харчування, порівнює норму та загальну вітамінну недостатність.

**Характеристика білкового та вітамінного складу
середньодобових раціонів харчування школярів-підлітків (M±m)**

Нутрієнти	Фактичний вміст	Відхилення від фізіологічної норми, %
Білки, г	85,48 ± 1,80	17,8
	70,76 ± 1,48	17,6
у т.ч. тваринні, г	39,62 ± 0,99	33,8
	33,29 ± 0,99	22,6
Вітаміни:		
А, ретинол еквівалент	762,97 ± 40,77	23,7
	548,92 ± 27,17	45,1
Е, токоферол еквівалент	18,02 ± 0,65	20,1
	13,74 ± 0,60	5,7
С, мг	60,54 ± 3,97	24,3
	51,77 ± 2,13	30,9
Тіамін, мг	1,20 ± 0,05	20,0
	1,01 ± 0,02	15,8
Рибофлавін, мг	0,98 ± 0,04	45,6
	0,79 ± 0,04	47,3
В6, мг	1,79 ± 0,07	10,5
	1,39 ± 0,02	7,3
Ніацин, ніацин еквівалент	15,85 ± 0,78	20,8
	11,25 ± 0,73	33,8
В12, мкг	1,83 ± 0,02	8,5
	1,71 ± 0,02	14,5
Фолат, мкг	132,20 ± 8,86	33,9
	122,36 ± 7,04	32,0
D, мкг	1,62 ± 0,15	35,2
	0,70 ± 0,11	72,0

Примітка: у чисельнику показники юнаків, у знаменнику - дівчат

Проводячи аналіз отриманих результатів, необхідно відмітити, що у випадку раціону харчування з недостатністю вітамінів спостерігається підвищений вміст ЗАК в плазмі крові у порівнянні з контролем, особливо таких амінокислот, як серину, аланіну (в 1,7 раза), глутамінової кислоти (в 1,8-2 раза), гліцину (в 1,7-1,9 раза), амінокислот з розгалуженим ланцюгом – валіну, лейцину, ізолейцину (в 1,7 – 1,9 раза), тіразину (в 2,1 раза), гістидину (в 2 рази). Пул аргініну, навпаки, знижується (майже в 3 рази).

Індекс Фішера склав 1,8 у юнаків і 1,9 у дівчат. В нормі він складає близько 3,5±0,5. Зниження цього об'єктивного критерію дозволяє судити про тенденції до амінокислотного дис-

балансу, причому в значній мірі за рахунок накопичення ароматичних амінокислот, що ймовірно пов'язано зі ступнем їх утилізації. При цьому, як відомо, вони можуть вступити до другорядного шляху метаболізму, що пов'язано з накопиченням нейропсихічних продуктів – феніл ПВК, феніл лактату та фенілацетату. Накопичення в плазмі ВАК може бути пов'язано з порушенням рівноваги катаболізму і анаболізму та перш за все периферичних тканин, котрі можуть виступати як субстрати для поповнення енерговитрат за рахунок глюконеогенезу. Відомо, що в цих процесах вагому роль відіграють вітаміни, як каталізатори ферментів.

Вміст вільних амінокислот у плазмі крові підлітків-школярів із різним складом вітамінів у раціоні харчування (µМ/мл; n =40; M±m)

Амінокислоти	Хлопці, n =20		Дівчата, n =20	
	норма (контроль)	вітамінна недостатність	норма (контроль)	вітамінна недостатність
Аспаргінова кислота	0,104±0,003	0,102±0,005	0,124±0,011	0,130±0,007
Треонін	0,559±0,158	0,457±0,023	0,449±0,021	3,159±0,158
Серин	1,097±0,087	1,866±0,093	0,859±0,071	2,577±0,087
Глютамінова кислота	0,211±0,018	0,422±0,021	0,211±0,021	0,379±0,019
Пролін	1,737±0,079	1,728±0,086	1,019±0,053	1,008±0,050
Гліцин	0,704±0,068	1,197±0,060	0,710±0,069	1,350±0,068
Аланін	0,802±0,075	1,395±0,070	1,010±0,087	1,719±0,086
Цистин	0,667±0,041	0,487±0,024	0,496±0,018	0,656±0,033
Валін	0,408±0,036	0,812±0,040	0,484±0,039	0,923±0,460
Метіонін	0,241±0,018	0,237±0,012	0,279±0,015	0,285±0,014
Ізолейцин	0,181±0,012	0,308±0,015	0,182±0,017	0,345±0,017
Лейцин	0,294±0,029	0,500±0,025	0,290±0,022	0,540±0,027
Тірозин	0,237±0,021	0,498±0,025	0,290±0,022	0,500±0,025
Фенілаланін	0,287±0,023	0,399±0,020	0,240±0,019	1,433±0,021
Гістидин	0,245±0,027	0,490±0,025	0,322±0,027	0,459±0,023
Лізин	0,230±0,021	0,780±0,039	0,761±0,041	0,740±0,037
Аргінін	0,160±0,008	0,160±0,008	0,302±0,011	0,286±0,014

В основі механізму підвищеного рівня концентрації амінокислот із розгалуженим ланцюгом, вірогідно, лежить підвищене утворення глутамату при вітамінній недостатності, за участю аланінової трансамінази. Концентрація триптофану також може підвищуватися при вуглеводному навантаженні [21].

Щоб підтвердити припущення про те, що ріст амінокислотного фонду плазми крові проходить на фоні каталітичних процесів, нами досліджено вміст зв'язаних амінокислот та розраховано амінокислотний індекс (AI). Результати досліджень наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Вміст вільних і зв'язаних амінокислот у плазмі крові в µМ/м, амінокислотний індекс (M±m)

№ п/п	Кількість ВАК, µМ/мл	Кількість ЗВАК, µМ/мл	AI 10 ⁻⁴
1	16,517±0,825	2822,26±141,113	58,71
2	14,452±1,722	2922,26±147,885	48,86
3	13,709±0,685	3126,65±156,330	43,85
4	13,476±0,660	3105,25±155,260	43,40
5	13,007±0,650	3152,44±157,622	42,08
6	13,850±0,642	3042,22±152,111	42,75
7	12,850±0,642	2949,57±147,47	43,57
8	11,750±0,590	3055,37±152,77	38,46
9	11,348±0,567	3428,39±171,42	33,10
10	8,800±0,440	2939,07±146,95	29,94

Виходячи з отриманих даних, встановлена позитивна сильна кореляція між кількістю ВАК і AI (r= 0,89), що дає змогу припустити зв'язок між ступенем протеолізу білків та рівнем ВАК у

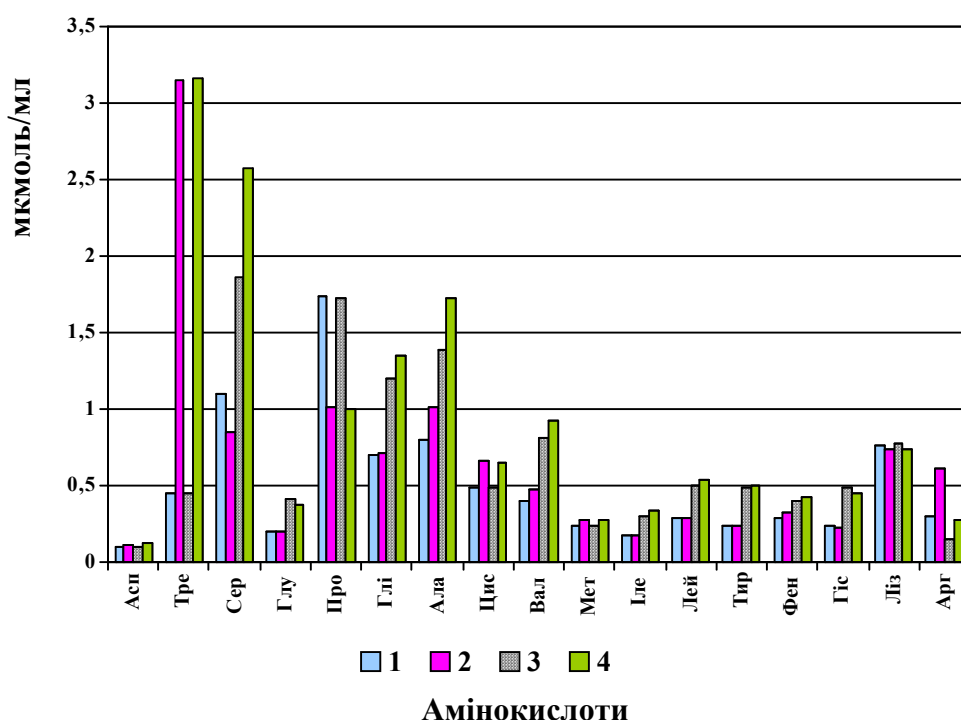
плазмі крові. Більшість амінокислот, які формують ВАК, потрапляють до крові з периферичних тканин. Джерелом ВАК також можуть бути і білки плазми. Неконтрольований протеоліз біл-

ків може запустити поліоргани процеси, що в подальшому призведе до ініціації порушення метаболізму і білків, і амінокислот і, як наслідок, до виникнення патологічних процесів. Відомо, що амінокислоти є попередниками нейромедіаторів – біогенних амінів (тиразин-катехоламіни, триптофан-серотонін, гістидин-гістамін, серин-ацетилхолат, глутамінова кислота – ГАМК, аргінін- NO і нейропептидів-релізин-факторів), котрі регулюють і реалізують процеси вищої нервової діяльності [9].

Порушення їх кількості може впливати на пам'ять, увагу, а також вони можуть бути причиною швидкої втоми та викликати нейротоксичні

ефекти. Згідно з нашими попередніми дослідженнями [7], порушення амінокислотного складу і недостатня вітамінна забезпеченість організму можуть привести до розвитку анемії. Все це говорить про важливість збалансованого харчування як за амінокислотним складом, так і за вмістом вітамінів, що є дуже важливим у період розвитку та формування зростаючого організму і повинно підлягати постійному спостереженню та кореляції.

У проведених експериментах нами також виявлено особливості плазми крові хлопців та дівчат (рис.).



Концентрація вільних амінокислот підлітків-школярів у залежності від характеру раціону харчування

- 1 - збалансований раціон харчування юнаків (контроль);
- 2 - збалансований раціон харчування дівчат (контроль);
- 3 - раціон харчування з вітамінною недостатністю у юнаків;
- 4 - раціон харчування з вітамінною недостатністю у дівчат.

Можна відмітити більш високу концепцію ВАК у дівчат у порівнянні з юнаками, що, вірогідно, пов'язано з особливостями формування жіночого організму та більш інтенсивним обміном речовин у дівчат-підлітків. Це помітно по складу таких амінокислот, як пролін (основний амінокислотний білок-колаген), аргінін – амінокислота, яка утворюється в циклі сечовини і є її джерелом, а сам цикл знешкоджує аміак. Він сприяє його виведенню у вигляді сечовини, а при цьому регулюється азотистий баланс у період статевого розвитку жінок [9].

Таким чином, харчові раціони школярів-підлітків характеризуються полівітамінною недостатністю на фоні значних нервово-психічних навантажень у учнів старших класів загальноосвітніх шкіл. Відомо, що при підвищенні нервової та фізичної активності підвищується міжклітинний азотний обмін, внаслідок чого зростають потреби у білку [23]. У зв'язку з цим профілактичні заходи з поліпшення харчового статусу організму школярів полягають в організації вітамінізації. Первинна вітамінна профілактика сприяє нормалізації вмісту лімітованих нутрієнтів у організмі,

а також позитивно впливає на відповідні процеси.

ВИСНОВКИ

6. Дисбаланс нутрієнтів і їжі спричинює негативну медико-біологічну дію, у т.ч. порушує як метаболізм вітамінів, так і міжнутрієнні зв'язки.

7. Харчування школярів-підлітків із вітамінною недостатністю у раціонах супроводжується зниженням забезпеченості організму амінокислотами, про що свідчить значне відхилення їх кон-

центрації від зони оптимальності фізіологічних меж, яке вказує на значне порушення гомеостазу азоту в організмі.

8. Організація харчування, що відповідає вимогам, сприяє нормалізації амінокислотного пулу.

9. Перспективи подальших досліджень пов'язані з обґрунтуванням критеріїв для оптимізації харчового раціону по білках і вітамінах з урахуванням амінокислотного складу плазми.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аминокислотный спектр плазмы и эритроцитов при болезнях почек в стадии хронической почечной недостаточности у детей / Наумов В.Н., Денисова С.Н., Савина М.И. и др. // Вопр. питания. – 1991. – № 4. – С.30-34.
2. Гогуев Н.Т. Аминокислотный состав крови у больных бронхиальной астмой, в клинико-генеалогическом аспекте // Терапевт. арх., 1987. – Т. 59, № 3. – С. 29-31.
3. Жадкевич М.М., Баратова Л.А., Матвеев Д.В. Аминокислоты плазмы крови у больных перитонитом: значение индекса Фишера // Лаб. дело. – 1989. – №2. – С. 29-32.
4. Заболевание крови и сердечно-сосудистая патология у детей: [Сб. ст.] / Под ред. А.И. Милосердовой. – Куйбышев: 1972. – 122с.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патологии. – СПб.: ЭЛБИ, 2001. – 688с.
6. Запороженко Б.С., Шишлов В.И. Изменение уровня свободных аминокислот в плазме крови больных острым панкреатитом и их коррекция с помощью раннего парентерального питания // Клініч. хірургія. – 2000. – № 1. – С. 13-15.
7. Изучение состава свободных аминокислот крови здоровых и больных анемией людей / Жабицкая Е.Д., Штеменко Н.И., Пупченко А.А., Сорочан О.А. // Вісн. ДНУ – 2002, №10. – С.
8. Инструкция по эксплуатации автоматического анализатора аминокислот АААТ-339. – Прага: Микро-техна, 1981. – 26с.
9. Клиническая биохимия / Под ред. Базарновой М.А., Морозовой В.Т. Ч. 3. – К.: Вища шк., 1986. – 278с.
10. Козловский А.В., Островский С.Ю., Мороз А.Р. Методы статистического анализа в комплексной оценке нарушений в фонде свободных аминокислот крови при алкогольном абстинентном синдроме // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 1990. – Т. 90, вып. 2. – С. 74-77.
11. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И., Горина А.С. Аминокислоты и их метаболиты в крови и моче при минимальной церебральной дисфункции у детей // Вопр. мед. химии. – 1999. – № 1. – С. 32-37.
12. Маслакова Н.Д., Нефедов Л.И. Аминокислотный фонд у больных с обтурационной желтухой до и после оперативного устранения препятствий оттока желчи // Клініч. хірургія. – 1994. – № 5. – С. 42-45.
13. Мухамеджанов Э.К. Влияние различной обеспеченности организма белком и незаменимыми аминокислотами на пул свободных аминокислот крови и тканей // Вопр. питания. – 1988. – № 2. – С. 27-31.
14. Платонов В.Н. Общая теория подготовки спортсменов в олимпийском спорте. – К.: Олимпийская л-ра, 1997. – 583 с.
15. Плешков Б.П. Практикум по биохимии растений. – М.: Колос, 1968. – 183с.
16. Уилмор Дж.Х., Костил Д.Л. Физиология спорта и двигательной активности / Пер. с англ. – К.: Олимпийская л-ра, 1997. – С. 85-144.
17. Changes in myocardial concentration of glutamate and aspartate during coronary artery surgery / Suleiman M-S, Dihmis W.S., Caputo M. et al. // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 272. – H 1063-H1069.
18. Impact of marginal vitamin intake on physical performance in healthy young men / F.J. Van der Beck, W. Van Dokkum, J. Schijver, R. J.J. Hermus // Proc. Nutr. Soc. – 1995. – Vol. 44, N 1. – P. 27.
19. Leach R.E. Supplements // Am. J. Sports. Ved. – 1999. – Vol. 27, N 3. – P. 275.
20. Mariani A., Mezzi C. Accuracy of plasma amino acid – consumption test in detecting pancreatic diseases is due to different methods // Pancreas. – 1999 – Vol. 18, N 2. – P. 203-211.
21. Miller L.T., Leklem J.E., Shultz T.D. The effect of dietary protein on the metabolism of vitamin B₆ in humans // J. Nutr. – 1995. – Vol. 115, N 12. – P. 1669-1672.
22. Preservation of amino acids during long term ischemia and subsequent reflow with supplementation of – arginine, the nitric oxide precursor in the rat heart / Desrois M., Sciaky M., Lan C. et al. // Amino Acids. – 2003. – Vol. 24. – P. 141-148.
23. Rankin J.W. Role of protein in exercise // Clin. Sports Med. – 1999. – Vol. 18, N 3. – P. 499-511.
24. Savino F., Bonfante G., Madon E. Use of natural vitamin supplements in children during convalescence and in children with athletic activities // Minerva Pediatr. – 1999. – Vol. 51, N 1-2. – P. 1-9.

С.Ф. Плачков

АНТРОПОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ НОВОНАРОДЖЕНИХ М. НОВОМОСКОВСЬКА ТА ЇХ ФІЗІОЛОГО- ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА

*Санітарно-епідеміологічна станція Новомосковського району
Дніпропетровської області
(гол.лікар – С.Ф. Плачков)*

Ключові слова: антропометрія,
новонароджені, фізіологічна
норма, гігієнічна оцінка

Key words: anthropometry,
newborns, physiologic norm, hygienic
assessment

Резюме. В статті приводиться аналіз антропометричних даних 1510 доношених новонароджених г.Новомосковська як моделі контрольного міста при організації епідеміологічних досліджень впливу техногенного забруднення на здоров'я населення. Установлено, що як абсолютні (маса, ріст), так і показники гармонічності фізичного розвитку новонароджених (масо-ростовий показник, пондеральний індекс, життєспроможність за шкалою Апгар) практично відповідають фізіологічній і адаптивній нормі, за виключенням значущого перевищення частоти маловесних (<2500г) новонароджених. Установлені у новонароджених достовірні статистичні відмінності соматометричних показників потрібно враховувати в гігієнічних спостереженнях з огляду на різну чутливість хлопчиків і дівчаток до впливу різних забруднювачів. Фізичні параметри дітей міста Новомосковська суттєво відрізняються від таких у інших містах України і Росії, що визначає необхідність розробки регіональних антропометричних стандартів для новонароджених.

Summary: In the article anthropometric data of 1510 full-term babies of Novomoskovsk (as a model of a city of control) in carrying out of epidemiologic investigations as for harmful technogenic impact on population's health is analysed. It was established that both absolute (mass, length) and findings of harmonious physical development of newborns (mass-length index, ponderal index, ability to life according to Apgar scale) practically correspond to physiologic and adaptative norm, excluding a significant excess of a number of newborns with a little weight (<2500gr). The established sex differences of somatometric findings should be taken into account in hygienic observations due to different sensitivity of boys and girls to the impact of different contaminants. Physical parameters of children of Novomoskovsk differ significantly from those of other cities of Ukraine and Russia. This defines the necessity of working out of regional anthropometric standards for the newborns.

Фізичний розвиток є головним критерієм здоров'я дитини, рівень якого у свою чергу формують її антропометричні показники. Відносна простота, доступність у сукупності зі значною інформативністю надають цим показникам особливого значення. Оскільки рівень фізичного розвитку є похідною не тільки біологічних та соціальних чинників, але і екологічних факторів, цілком виправданою є значна увага гігієністів до проблеми соматометричних ознак у новонароджених як надчутливої групи населення техногенно забруднених територій [1, 8, 14, 11, 12].

Разом із тим, саме гігієнічні аспекти цієї проблеми розглядаються у вітчизняних наукових працях досить обмежено, суперечливо, односторонньо. Ці обставини зумовлені складним механізмом впливу забруднювачів на внутріш-

ньоутробний розвиток дитини [1, 11], доведеністю несприятливого впливу на перебіг вагітності навіть факторів малої інтенсивності (наприклад, важкі метали) [5, 6], «прозорістю» фетоплацентарної системи вагітної для більш як 600 хімічних речовин [1], вибірковістю дій чинників у період раннього онтогенезу у сукупності з найбільшими темпами розвитку плоду.

У зв'язку з вищевикладеним для високої ефективності профілактики патологій новонароджених потрібні глибокі знання особливостей відповідних реакцій організму плоду в залежності від строку його внутрішньоутробного розвитку, характеру, сили і тривалості несприятливого впливу та ролі цих реакцій у розвитку неонатальних порушень у немовлят і віддалених наслідків.

Традиційно показники фізичного розвитку новонароджених, як найуразливішої групи населення, широко застосовується у гігієнічних дослідженнях для встановлення несприятливого впливу головним чином техногенного навантаження індустріально розвинутих урбанізованих міст і регіонів. У той же час аналогічні епідеміологічні спостереження в малих, малозабруднених містах знаходяться поза увагою фахівців, що обґрунтувало необхідність та стало предметом даного дослідження.

Метою роботи є фізіолого-гігієнічна характеристика антропометричних показників доношених новонароджених міста з екологічно незначним рівнем техногенного забруднення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Містом проведення досліджень обрано Новомосковськ, у якому незначна кількість промислових об'єктів, а обсяг їх атмосферних щорічних газоподібних викидів, за даними головного управління статистики Дніпропетровської області (ф. №2 ТП Повітря «Охорона атмосферного повітря»), становить 53,2-68,1т, що на декілька порядків нижче, ніж у промисловому та урбанізованому м. Дніпропетровську, який знаходиться на відстані 60 км. Враховуючи однорідність цих міст за клімато-географічними, соціальними, економічними характеристиками та рівнем медичної допомоги, сам м.Новомосковськ являє собою майже ідеальну модель контрольного міста або міста порівняння при організації епідеміологічних досліджень в умовах Дніпропетровської області.

Для досягнення поставленої мети опрацьовані первинні статистичні документи архівів полового будинку м.Новомосковська за 1989-2005р.р. (форми №111/у, №096/у, №097/у). Вкопюванню підлягали базові антропометричні показники доношених новонароджених – зріст та довжина тіла, а також рівень життєдіяльності за шкалою Апгар.

Зважаючи на те, що абсолютні соматометричні дані новонароджених традиційно вважаються жорсткими показниками рівня фізичного розвитку дитини, ми розраховали відносні показники, або показники гармонійності фізичного розвитку, а саме: масо-ростовий коефіцієнт (МРК) і Пондераловий індекс (ПІ). МРК обчислювали за формулою [4]:

$$\text{МРК} = \frac{\text{маса, г}}{\text{рост, см}}$$

ПІ розраховували за формулою [4]:

$$\text{ПІ} = \frac{\text{маса, г}}{(\text{рост, см})^3} \cdot 100$$

Для більш глибокого статистичного аналізу визначили питому вагу (%) маловагових доношених новонароджених (вага менша 2500г) та великовагових (вага більша 4100г). Оцінювали статеві відмінності досліджуваних показників у порівнянні з фізіологічними нормами [3] та аналогічними даними літератури інших регіонів України, Росії.

Для усунення впливу заважаючих факторів і досягнення однорідності групи спостереження відібрані дані пологів породіль віком 20-30 років, постійних мешканок м.Новомосковськ, заміжніх, працюючих I-II групи тяжкості, при відсутності профшкідливостей, обтяженого соматичного анамнезу, спадкових захворювань та шкідливих звичок.

Загальний обсяг опрацьованого матеріалу за 1989-2005р.р. становить 1510карт новонароджених, 49% яких хлопчики, а 51% - дівчатка. Отримані дані оброблені за допомогою загальноприйнятих математичних методів параметричної статистики [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих даних, які наведені в таблиці 1, свідчить, що середня величина маси тіла доношених новонароджених м. Новомосковська становить $3341 \pm 10,3\text{г}$ та на 269г нижче фізіологічної норми, але без статистичних доказів цієї різниці. Слід зазначити, що хлопчики в середньому ближчі до стандарту, оскільки їх маса лише на 56г менша, в той час як у новонароджених дівчаток – на потрійну величину – 148г , що свідчить про більшу їх варіабельність.

Встановлені статеві відмінності маси тіла, середні значення яких у хлопчиків на $157,2\text{г}$ достовірно вищі, ніж у дівчаток ($p < 0,001$).

Питома вага мало-та великовагових немовлят відноситься спеціалістами до інформативного показника стану здоров'я популяції, оскільки, як крайні значення даного масиву ознаки, суттєво пов'язані з антропогенними чинниками довкілля. У даному дослідженні частка великовагових новонароджених обстеженого міста становить $10 \pm 0,77\%$, при коливанні у дівчаток від $7,85 \pm 0,97\%$ до $12,2 \pm 0,5\%$, що практично відповідає середньостатистичним величинам ($10,7\text{-}12,7\%$). У хлопчиків цей показник на $4,35\%$ вищий, ніж у дівчаток, і характеризує значну варіабельність маси тіла цієї групи.

У той же час питома вага маловагових доношених новонароджених становить у середньому $2,25 \pm 0,38\%$, що у три рази вище середньо-

статистичного значення, особливо це характерно для групи дівчаток. Довжина тіла немовлят обстеженої групи становить в середньому $51,5 \pm 0,07$ см, що практично відповідає фізіологічному стандарту – $51,25 \pm 1,8$ см. Середнє значення росту дівчаток достовірно менше на $0,6$ см ($p < 0,01$), ніж у хлопчиків, і майже співпадає зі статевою нормою.

Розраховані показники гармонійності фізичного розвитку дітей – МРК і ПІ свідчать, що їх середні величини становлять $66,1 \pm 0,3$ і $2,49 \pm 0,001$ відповідно та знаходяться в межах фізичних норм і свідчать про пропорційність антропометричного статусу доношених новонароджених обстеженого міста.

Таблиця 1

Антропометричні показники фізіологічного розвитку новонароджених м. Новомосковська ($M \pm m$)

Новонароджені	Показники фізичного розвитку новонароджених						
	маса, г	частка мало-вагових, %	частка велико-вагових, %	довжина тіла, см	МРК, г/см	ПІ, г/см ³	РЖ, бали
хлопчики (n=746)	$3489,5 \pm 17,8^{***}$	$1,8 \pm 0,49$	$12,2 \pm 0,5^{**}$	$51,8 \pm 0,1^{**}$	$67,2 \pm 1,4^*$	$2,5 \pm 0,01^*$	$7,8 \pm 0,1$
дівчатка (n=764)	$3332,3 \pm 16,4$	$2,75 \pm 0,59$	$7,85 \pm 0,97$	$51,2 \pm 0,1$	$64,9 \pm 0,3$	$2,48 \pm 0,01$	$7,94 \pm 0,03$
середнє (n=1510)	$3341 \pm 10,3$	$2,25 \pm 0,38$	$10 \pm 0,77$	$51,5 \pm 0,07$	$66,1 \pm 0,3$	$2,49 \pm 0,01$	$7,87 \pm 0,04$
стандартні величини хлопчики [3]	3610 ± 416	-	-	$51,5 \pm 1,7$	69	-	8-10
дівчатка	3480 ± 486	-	-	$51 \pm 1,9$	69	-	8-10
середнє	3545 ± 451	$0,64-0,73$	$10,7-12,7$	$51,25 \pm 1,8$	60-80	$2,2-2,8$	8-10

Примітки: МРК – масо-ростовий коефіцієнт; ПІ – Пондераловий індекс; РЖ – рівень життєдіяльності за шкалою Апгар; *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$ статистично достовірні статеві відмінності

Рівень життєдіяльності (РЖ) новонародженого за шкалою Апгар відноситься до важливих критеріїв його функціонального стану, щільно пов'язаного з діяльністю фето-плацентарного комплексу матері під час вагітності. У даному дослідженні величина РЖ у середньому становить $7,87 \pm 0,04$ (у дівчаток – $7,94 \pm 0,03$ бала, у хлопчиків – $7,8 \pm 1$ бала), що співпадає з нижніми значенням норми, яка становить 8-10 балів.

Статистичний аналіз встановив певні статеві відмінності доношених новонароджених обстеженого міста. Так, маса тіла у хлопчиків на $157,2$ г, зріст – на $0,6$ см, індекс гармонійності (МРК і ПІ) – на $2,3$ і $0,02$ од. достовірно вищі, ніж у дівчаток, що повністю узгоджується з фізіологічними нормами та особливостями загальнобіологічного характеру.

Стосовно питомої ваги «нестандартних» новонароджених виявлено, що частка великовагових хлопчиків на $4,35\%$ достовірно вища, ніж дівчаток ($p < 0,001$), а загальна їх кількість (>4100 г, <2500 г) серед хлопчиків становить 14% і на $3,4\%$ більше, ніж у групі новонароджених

дівчаток. Встановлені особливості свідчать про більшу варіабельність даної антропометричної ознаки у осіб чоловічої статі та менші адаптивні можливості хлопчиків, як загальнобіологічну закономірність на даному етапі онтогенезу.

У здійсненому фізіолого-гігієнічному дослідженні антропометричних ознак новонароджених м.Новомосковська ми вважаємо за доцільне їх співстановлення з аналогічними даними інших міст і країн за даними наукової літератури, які наведені в таблиці 2.

Встановлено, що маса тіла новонароджених м.Новомосковська за середніми величинами статистично не відрізняється від таких м. Запоріжжя, Кривого рогу, Чернівців, Оренбургу, Москви, Кракова, Закарпаття (виняток – м.Черкаси). Разом із тим, маса хлопчиків дослідного міста на $113,5$ г більша від аналогічних даних Закарпаття, на $51,2$ г – м.Черкаси, на $82,7$ г – м.Кривого Рогу, на $149,5$ г – м.Чернівці. Одночасно у дівчаток маса тіла при народженні достовірно більша на $90,4$ г (м.Кривий Ріг), на $72,3$ г (м.Чернівці) та на $153,6$ г (м.Оренбург, Росія).

Встановлені статистично достовірні відмінності довжини тіла немовлят м.Новомосковська, середні значення яких нижчі від аналогічних м.Черкаси (на 1,68см), м.Чернівці (на 2,1см), але вищі, ніж у м.Кривий Ріг (на 0,37см) та Москва

(на 0,27см). Ріст хлопчиків м.м.Черкаси та Чернівці на 1,7см та 2,1 см вище, а дівчаток цих же міст – на 1,66см і 2,14см більше від аналогічних показників новонароджених міста спостереження.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика антропометричних показників доношених новонароджених м. Новомосковська та інших міст

Антропометричні показники доношених новонароджених	Міста співставлення								
	Новомосковськ	Запоріжжя [15]	Закарпаття [13]	Черкаси [8]	Кривий Ріг [7]	Чернівці [9]	Оренбург (Росія) [6]	Москва [12]	Краків (Польща) [16]
Маса, г	3341±10,5	3357±37,2	3345,5±13,9	3383,2±12,3	3324,3±32,7	3300±40	3295,9±32,4	3371±20	3290,8±608
Δ		+16	+4,5	+42,2*	-16,7	-41	-46	+30	-50,2
Хлопчики	3489,5±17,8	-	3376±15,4	3438,3±13	3406,75±33,7	3340±40	3515,7±43,6	-	-
Δ			-113,5*	-51,2*	-82,75*	-149,5*	+26,2	-	-
Дівчатка	3332,3±16,4	-	3315±12,5	3328,13±11,7	3241,9±31,7	3260±40	3178,7±43	-	-
Δ			-17,3	-4,1	-90,4*	-72,3*	-153,6*		
Довжина тіла, см	51,5±0,07	-	51,28±0,05	53,18±0,05	51,13±0,13	53,62±0,26	51,2±0,2	51,23±0,1	53,78±3,9
Δ			-0,22	+1,68*	-0,37*	+2,1*	-0,3	-0,27*	+2,28
Хлопчики	51,8±0,1	-	51,7±0,07	53,5±0,07	-	53,9±0,28	-	-	-
Δ			-0,1	+1,7*		+2,1*			
Дівчатка	51,2±0,1	-	50,87±0,03	52,86±0,04	-	53,34±0,25	-	-	-
Δ			-0,33*	+1,66*		+2,14*			

Примітка: * - p<0,05 по відношенню до антропометричних даних м.Новомосковська

Загалом отримані результати та їх аналіз дозволяють стверджувати про необхідність у гігієнічних дослідженнях розробки регіональних фізіологічних стандартів новонароджених, але не тільки в середніх величинах, а і обов'язково за статевою ознакою.

ВИСНОВКИ

1. Фізичний розвиток та гармонійність доношених новонароджених непромислового міста Дніпропетровської області – Новомосковська за антропометричними показниками практично відповідають існуючим фізіологічним стандартам, за винятком суттєвого перевищення відсотка немовлят з малою вагою.

2. Встановлені фізіологічно збільшені статеві

відмінності соматометричних показників хлопчиків, що слід враховувати у гігієнічних дослідженнях з огляду на різну чутливість неспецифічного характеру у немовлят різної статі неонатального вікового періоду до дії різних антропогенних забруднювачів довкілля.

3. Виявлені показники фізичного розвитку новонароджених мають певні особливості, які статистично відрізняються від аналогічних значень немовлят інших промислових і непромислових міст України, Росії тощо, що доводить необхідність розробки регіональних стандартів для доношених новонароджених та використання їх у гігієнічно-епідеміологічних дослідженнях.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айламазян Э.К. Влияние экологических факторов на течение гестационного периода // Вестн. АМН СССР.-1990. – №7.– С.23-25
 2. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. – К.: 2006.- 558с.

3. Аряев М.Л. Неонатология.-К.: АДЕФ, Украина, 2003.– 125с.
 4. Асымбекова Г.У., Бадоева Ф.С. Закирова Н.И. Рациональная тактика ведения беременности и родов в профилактике перинатальной заболеваемости и смертности // Вест. АМН СССР.- 1990.- №7. - С.18-23.

5. Білецька Е.М. Гігієнічна характеристика важких металів у навколишньому середовищі та їх вплив на репродуктивну функцію жінок.-14.02.01- гігієна: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. – Дніпропетровськ, 1999. - 32с.
6. Быстрых В.В. Комплексная гигиеническая оценка загрязнения окружающей среды промышленного города и показатели здоровья новорожденных.- Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 1995.- 23с.
7. Гапон В.О. Гігієнічна діагностика впливу хімічних факторів на робітників та населення металургійного регіону: Автореф. ... дис. докт. мед. наук. –К., 2003.-35с.
8. Генофонд і здоров'я: відтворення населення України / Під ред.А.М. Сердюк; О.І. Тимченко. -К.: МВЦ «Медінформ», 2006. - 272с.
9. Грачова Т.І. Особливості фізичного розвитку дитячого населення на сучасному етапі (на прикладі м.Чернівці): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. –К., 2003.-20с.
10. Кирющенков А.П., Тараховский М.Л. Влияние лекарственных веществ на плод. - М.: Медицина, 1990. - 272с.
11. Кошелева Н.Г., Евсюкова И.И. Влияние экологических факторов на состояние и развитие плода и новорожденного // Сов.медицина.- 1991.- №12.-С.29-32.
12. Курбатова О.Л., Ботвиньев О.К., Алтухов Ю.П. Адаптивная норма и стабилизирующий отбор по антропометрическим признакам при рождении // Генетика. - 1991.- Т.27, №7. - С. 1223-1240.
13. Кучерук В.В. Фізичний розвиток дітей першого року життя Закарпатського регіону: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 1997. - 26с.
14. Ревич Б.А. Загрязнение окружающей среды и здоровье населения.-М.: Изд-во МНЭПУ, 2001. - 264с.
15. Резніченко Ю.Г. Медико-організаційні шляхи мінімізації негативного впливу проживання в промисловому місті на стан дітей першого року життя // Перинатологія та педіатрія. - 2004. - №1.- С.36-40.
16. Jedrychowski W., Moungeri U., Jedrychowska-Bianchi I. In search for epidemiologic evidence on air quality and health in children and adults.-Luxenbur: 1998. - P. 133-143.



УДК 640.522.2:616-036.8:711.434

**В.М. Лехан,
В.В. Волчек**

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПІДХОДІВ ДО ПІДВИЩЕННЯ СТРУКТУРНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ СТАЦІОНАРНИХ ВІДДІЛЕНЬ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ПРОФІЛЮ БАГАТОПРОФІЛЬНИХ ЛІКАРЕНЬ ВЕЛИКИХ МІСТ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра соціальної медицини, організації та управління охороною здоров'я
(зав. – д. мед. н., проф. В.М. Лехан)*

Ключові слова: *структурна ефективність стаціонарного сектору, хворі терапевтичного профілю, реорганізація ліжкового фонду*

Key words: *structural efficiency of stationary sector, patients of the internal medicine departments, reorganization of hospital beds*

Резюме. *Цель исследования - обоснование подходов к повышению структурной эффективности стационарного сектора системы здравоохранения в Украине. Исследование проводилось в течение 2004-2007гг. на массиве пациентов, госпитализированных в отделение терапевтического профиля многопрофильных стационаров больших городов Днепропетровской области (69713 лиц). Рассмотрены 3 сценария структурной реорганизации коечного фонда. Самым оптимальным путем реформирования стационарного сектора Украины признана функциональная дифференциация коечного фонда согласно потребностям больных в медицинской помощи различной интенсивности. Такое направление преобразований поддерживают все заинтересованные группы населения.*

Summary. *The purpose of the research is justification of approaches to the increase of structural efficiency of stationary sector of the health system in Ukraine. Research was conducted over the period from 2004 to 2007 among the patients hospitalized in the internal medicine units of multiprofile hospitals, cities of Dnepropetrovsk region (69713 persons). 3 ways of structural reorganization of hospital beds are considered. The most optimum way of reformation of stationary sector of Ukraine is a functional differentiation of hospital beds according to the necessities of patients in medical aid of different intensity. Such direction of transformations is supported by all groups of population taking interest in it.*

Оптимізація структури стаціонарного сектору вважається однією з провідних стратегій підвищення ефективності використання ресурсів охорони здоров'я [3, 4, 11]. До числа основних причин структурної неефективності стаціонарної допомоги, як свідчить аналіз чисельних досліджень, належать: необґрунтована госпіталізація пацієнтів [2, 5, 12]; надлишкова тривалість перебування хворих в стаціонарах [9, 12]; неправильне визначення профілю відділень, до яких госпіталізуються хворі [3, 8]; госпіталізація пацієнтів без урахування необхідних обсягів та інтенсивності медичної допомоги [4, 5, 7, 9, 10].

З метою обґрунтування підходів до підвищення структурної ефективності стаціонарного сектору системи охорони здоров'я в Україні розглянуто три сценарії структурної реорганізації ліжкового фонду на прикладі основних відділень терапевтичного профілю багатопрофільних лікарень великих міст Дніпропетровської області.

Сценарій 1 передбачає виключення необґрунтовано госпіталізованих пацієнтів та надлишкових ліжко-днів завдяки використанню амбулаторних та стаціонарозамінних форм медичного обслуговування. Сценарій 2 крім заходів, запропонованих у сценарії 1, розглядає адекватний розподіл хворих за профілями відділень. Сценарій 3 крім заходів, запропонованих у сценаріях 1 і 2, передбачає розподіл пацієнтів у залежності від інтенсивності медичних втручань: у лікарні (відділення) для надання екстреної медичної допомоги, планового лікування хронічних хворих, відновного лікування, медико-соціального призначення. За точку відліку прийнято існуючу організацію госпіталізації хворих (базовий сценарій).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводилося протягом 2004-2007 років на масиві пацієнтів, госпіталізованих у відділення терапевтичного профілю (загаль-

нотерапевтичні, кардіологічні, гастроентерологічні та пульмонологічні) багатoproфільних стаціонарів великих міст Дніпропетровської області (м. Дніпропетровськ та м. Кривий Ріг - 69713 осіб). Визначення кількості необґрунтовано госпіталізованих хворих, надлишкових ліжко-днів, адекватного профілю відділень, необхідної інтенсивності медичних втручань здійснювалося на вибірці обсягом 607 осіб із подальшою екстраполяцією на всю сукупність. Методика оцінки базувалась на визначених у протоколах надання медичної допомоги хворим показаннях до госпіталізації, рекомендованих місці та тривалості лікування (затверджені наказами Міністерства охорони здоров'я України від 28.10.03р. №499, від 03.07.06р. №433, від 03.07.06р. №436, від 13.06.05р. №271, від 19.03.07р. №128, від 02.12.04р. №593, від 30.12.92р. №206, від 27.07.98р. №266, від 30.12.98р. №247), доповнених та скоригованих даними експертної оцінки індивідуально для кожного дослідженого пацієнта. При цьому враховувались не тільки обґрунтовано витрачені хворими фактичні ліжко-дні, а й ліжко-дні, які не були використані, але потрібні згідно з протоколами надання медичної допомоги хворим та станом пацієнтів, а також медичні, соціальні та економічні фактори, які впливали на адекватне місце вибору діагностики та лікування пацієнтів.

Критеріями ефективності структурної реорганізації ліжкового фонду при різних сценаріях перетворень стаціонарного сектора були обрані 2 показники: необхідний рівень госпіталізації (потреба в госпіталізації) та необхідний рівень забезпечення ліжками (потреба в ліжках). Розрахунок цих показників проводився за загально-визнаними методиками [6].

Перерозподіл хворих за інтенсивністю медичних втручань (сценарій 3) проводився незалежними висококваліфікованими експертами, виходячи зі стану здоров'я хворих та встановлених клінічними протоколами необхідних обсягів та структури діагностичних і лікувальних заходів. Додатково вивчалось ставлення до такої форми організації стаціонарної допомоги пацієнтів (опитано 409 пацієнтів відділень терапевтичного профілю в 7 багатoproфільних лікарнях м. Дніпропетровська) та медичної громади (опитано суцільним методом 247 лікарів стаціонарних відділень терапевтичного профілю, 110 головних лікарів та їх заступників з 32 багатoproфільних лікарень великих міст Дніпропетровської області).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Реально у 2006 році у досліджених відділеннях терапевтичного профілю багатoproфільних лікарень великих міст Дніпропетровської області було проліковано 69713 хворих протягом 953749 ліжко-днів. Загальний ліжковий фонд вищевказаних відділень складав 2835 ліжок. Фактичний рівень госпіталізації до цих відділень сумарно - 402,41 пацієнтів на 10 тис. населення, забезпеченість ліжками - 16,36 ліжка на 10 тис. населення. На базі фактичних показників та у співставленні з ними розглянуто три сценарії структурної реорганізації ліжкового фонду відділень терапевтичного профілю багатoproфільних лікарень великих міст.

Сценарій 1. Виключення необґрунтовано госпіталізованих пацієнтів та надлишкових ліжко-днів. За результатами дослідження встановлено, що 32,9% пацієнтів загальнотерапевтичних, кардіологічних, гастроентерологічних та пульмонологічних відділень терапевтичного профілю госпіталізовані необґрунтовано, оскільки на момент надходження до стаціонару не потребували постійного медичного нагляду для корекції життєво важливих функцій та медичних втручань, технологічно неможливих у домашніх або амбулаторних умовах. Необхідний обсяг діагностики та лікування без шкоди для здоров'я 19,9% хворих могли отримати в денних стаціонарах, 9,4% - у стаціонарах вдома, 3,6% - амбулаторно. Крім того, за даними експертної оцінки, виписку більшої частини пацієнтів, які на момент надходження до стаціонару потребували надання їм госпітальної допомоги, можна було б здійснити значно раніше за умови використання для долікування денних та/або домашніх стаціонарів, адекватної амбулаторної медичної допомоги. В результаті, при виключенні необґрунтованих госпіталізацій та надлишкових ліжко-днів, середню тривалість перебування обґрунтовано госпіталізованих хворих можна було б скоротити на 28,3% (з 13,7 до 9,8 ліжко-дня).

Отже, при виключенні необґрунтовано госпіталізованих пацієнтів необхідний рівень госпіталізації населення великих міст складатиме 270,11 на 10 тис. населення, що на 32,9% менше базового показника; в тому числі у загальнотерапевтичних відділеннях - 168,19‰, кардіологічних - 84,17‰, гастроентерологічних - 14,81‰, пульмонологічних - 2,94‰ (відповідно на 33,5%, 20,4%, 55,0%, 73,0% менше фактичного рівня). За рахунок зменшення тривалості стаціонарного лікування зменшення по-

треби в ліжках більш радикальне, ніж зменшення потреби в госпіталізації. Загальна потреба в ліжках при виключенні необґрунтованих ліжко-днів складатиме 7,86‰ (на 52,0% менше фактичного забезпечення). У загальнотерапевтичних і кардіологічних відділеннях потреба в ліжках в порівнянні з базовим сценарієм майже вдвічі менша (на 48,5% і 48,3% відповідно); а в гастроентерологічних і пульмонологічних відділеннях - у п'ять разів менша (на 82,3% і 80,0% нижча, ніж відповідні фактичні показники).

Для успішної реалізації сценарію 1 необхідне достатнє забезпечення пацієнтів стаціонаророзамінними формами медичного обслуговування, потужність яких повинна відповідати потребі у цих видах медичного обслуговування. Дослідженням визначено, що забезпеченість ліжками у денних стаціонарах терапевтичного профілю великих міст повинна бути не менше 3,88 ліжка на 10 тис. населення при роботі в одну зміну або не менше 1,94 - при роботі у дві зміни.

Загальновідомо, що заміщення госпітальної допомоги на альтернативні стаціонаророзамінні форми істотно здешевлює медичне обслуговування [4, 10]. Однак існує ряд даних зарубіжних дослідників, які ставлять під сумнів економічну ефективність стаціонарів вдома [10]. В Україні функціонування стаціонарів вдома з достатньо інтенсивними втручаннями стикається з низкою перешкод. Їх належне використання стримується організаційними, матеріально-технічними та фінансовими проблемами [4].

Враховуючи вищевикладене, в рамках сценарію 1 розглянуто варіант 1а, в якому, виходячи з реальних умов, представлена ситуація, коли стаціонари вдома не будуть використовуватися або будуть використовуватися в невеликому обсязі. При реалізації сценарію 1а потреба в госпіталізації хворих в основні відділення терапевтичного профілю становитиме 308,11 на 10 тис. населення (на 23,4% менше фактичного рівня), а потреба в ліжках - 10,16 на 10 тис. населення (на 37,91% менше реального забезпечення). При цьому варіанті структурної реорганізації дані нашого дослідження кореспондуються з результатами більшості зарубіжних та вітчизняних досліджень [2, 5, 9, 12].

Сценарій 2. Адекватний перерозподіл хворих за профілем відділень при виключенні необґрунтовано госпіталізованих пацієнтів і надлишкових ліжко-днів. Крім необґрунтованої госпіталізації, в самому стаціонарі хворі, що надходять за показаннями, нерационально розподіляються за профілем відділень. Ще в 1991 році

вітчизняними дослідниками було визначено, що 70-80% хворих терапевтичного профілю, які потребують госпітальної допомоги, можуть лікуватись у відповідно обладнаних відділеннях загального профілю і лише 20-30% хворих потребують лікування в спеціалізованих відділеннях (кардіологічному, пульмонологічному, гастроентерологічному тощо) [3]. Сучасні тенденції, що характеризують динаміку стану здоров'я населення в Україні, не дозволяють зробити висновок про зменшення потреб у загальнотерапевтичних ліжках [1, 8]. Водночас у нашій країні частка загальнотерапевтичних ліжок становить лише 61,6% у структурі ліжок терапевтичного профілю.

Потреба в госпіталізації при організації стаціонарного обслуговування за 2-м сценарієм складатиме 264,83 на 10 тис. населення (на 34,2% менше базового показника), зокрема у відділеннях загальнотерапевтичного профілю - 214,10‰, кардіологічного - 38,83‰, гастроентерологічного - 9,44‰, пульмонологічного - 2,45‰, що, відповідно, на 15,4%, 63,3%, 71,3%, 77,4% менше фактичного рівня. Потреба в ліжках становитиме 7,69 на 10 тис. населення, в тому числі у загальнотерапевтичних відділеннях - 6,16‰, кардіологічних - 1,22‰, гастроентерологічних - 0,24‰, пульмонологічних - 0,07‰ (відповідно на 53,0%, 39,5%, 72,6%, 80,9%, 84,7% менше фактичного забезпечення).

У дослідженні розглядається також варіант реалізації сценарію при мінімальному використанні стаціонарів вдома - сценарій 2а. При такому варіанті загальний рівень госпіталізації до відділень терапевтичного профілю складатиме 306,09 на 10 тис. населення; рівень госпіталізації до відділень загальнотерапевтичного профілю буде 249,12‰, тобто лише на 1,5% менше від базового показника, а до спеціалізованих відділень складатиме: кардіологічних - 43,13‰, гастроентерологічних - 10,46‰, пульмонологічних - 3,37‰ (на 59,2%, 68,2% і 69,0% менше від базового рівня госпіталізації відповідно). Загальна потреба в ліжках терапевтичного профілю при організації стаціонарного обслуговування за варіантом 2а становитиме 9,85‰, в тому числі в ліжках загальнотерапевтичного профілю - 7,72‰, кардіологічного - 1,65‰, гастроентерологічного - 0,38‰, пульмонологічного - 0,10‰ (на 39,8%, 24,2%, 62,9%, 69,3%, 80,0% менше від фактичного забезпечення відповідно).

Порівняльний аналіз 1-го та 2-го сценаріїв структурної реорганізації стаціонарного сектору

медичної допомоги з базовим сценарієм показує, що потреба в госпіталізації в основні відділення терапевтичного профілю багатопрофільних лікарень великих міст менша за фактичний рівень госпіталізації: при виключенні необґрунтовано госпіталізованих пацієнтів і надлишкових ліжко-днів - на 23,4÷32,9% (в залежності від ступеня використання стаціонарів вдома), а при подальшому адекватному перерозподілі хворих за профілем відділень – на 23,9÷34,2%. Також значно менша фактичного забезпечення і потреба в ліжках: при реалізації сценарію 1 - на 37,9÷52,0%, сценарію 2 – на 39,8÷53,0%.

При перерозподілі обґрунтовано госпіталізованих хворих за профілем відділень суттєво змінюється структура потреби в госпіталізації і ліжках у терапевтичних відділеннях різного профілю. Майже на 20%, у порівнянні з базовим і 1-м сценаріями, збільшується питома вага потреби в госпіталізації у відділення загально-терапевтичного профілю (з 62,3÷63,6% до 80,8÷81,4% в залежності від використання стаціонарів вдома) та питома вага ліжок - з 62,3÷66,7% до 78,4÷80,1% відповідно. Для відділень кардіологічного профілю приблизно вдвічі зменшується потреба в госпіталізації та ліжках у порівнянні зі сценарієм 1 (з 30,1÷31,1% до 14,1÷14,7% та з 29,2÷30,7% до 15,9÷16,7% відповідно). Менш суттєво змінюється питома вага потреби в госпіталізації та ліжках для гастроентерологічних та пульмонологічних відділень.

Сценарій 3. Перерозподіл хворих за інтенсивністю медичних втручань при виключенні необґрунтованих ліжко-днів та непрофільних пацієнтів. У відділеннях терапевтичного профілю, як і у відділеннях сучасних вітчизняних лікарень іншої спрямованості, на одних й тих же ліжках отримують медичну допомогу хворі, що за станом здоров'я потребують застосування різних технологій та відповідної організації лікувально-діагностичного процесу.

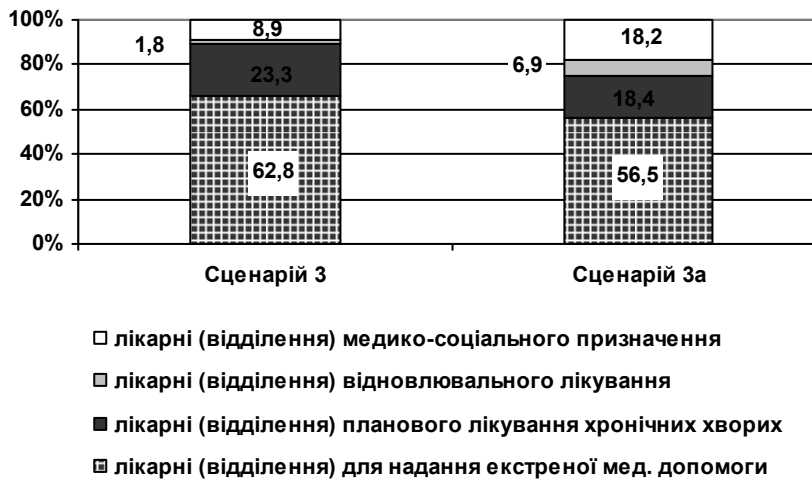
За матеріалами проведеного дослідження визначено, що майже трьома чвертями обґрунтовано госпіталізованих хворих терапевтичного профілю багатопрофільних стаціонарів великих міст (74,6%) рекомендується перебування в лікарнях або відділеннях для надання екстреної медичної допомоги, 14,9% пацієнтів - в лікарнях (відділеннях) планового лікування хронічних хворих, 2,3% - в лікарнях (відділеннях) відновлювального лікування та реабілітації, 8,2% - в лікарнях (відділеннях) медико-соціальної допо-

моги. Потреба в госпіталізації в лікарні (відділення) для надання екстреної медичної допомоги складатиме 197,71 хворих на 10 тис. населення, в лікарні (відділення) планового лікування хронічних хворих - 39,35‰, відновлювального лікування – 5,97‰, медико-соціального призначення – 21,8‰. Потреба в ліжках становитиме 5,37, 1,89, 0,15 і 0,72 ліжок на 10 тис. населення відповідно.

Сценарій 3а розглядає варіант організації стаціонарного обслуговування хворих терапевтичного профілю у великих містах України, коли розподіл пацієнтів у стаціонарні заклади за інтенсивністю втручань супроводжується мінімізацією використання домашніх стаціонарів та відкриттям допоміжних медичних закладів [4, 10]. Обмеження використання стаціонарів вдома призводить до зростання потреби в ліжках у лікарнях для гострих хворих на 8,7%, в порівнянні зі сценарієм 3. Вищевказані додаткові ліжка необхідно обладнати у відділеннях долікування (реконвалесценції) лікарень для надання екстреної медичної допомоги для пацієнтів із незадовільними житловими умовами, які після закінчення основного, обґрунтованого стаціонарного етапу лікування потребуватимуть подальшого догляду і медикаментозного забезпечення. Істотно (в 2,6÷4,7 рази) зростає також потреба в ліжках у закладах медико-соціального призначення та лікарнях (відділеннях) для відновного лікування – з 0,72‰ до 1,88‰ та з 0,15‰ до 0,71‰ відповідно.

У структурі ліжкового фонду для хворих терапевтичного профілю при обох варіантах сценарію 3 перше місце посідають ліжка в лікарнях (відділеннях) для надання екстреної медичної допомоги (56,5÷66,0% в залежності від використання стаціонарів вдома); питома вага ліжок у лікарнях (відділеннях) для планового лікування хронічних хворих коливається в межах 18,4÷23,3%, в лікарнях (відділеннях) медико-соціального призначення - в межах 8,9÷18,2%; в лікарнях (відділеннях) для відновлювального лікування - в межах 1,8÷6,9% (рис.).

Функціональну диференціацію лікарняного ліжкового фонду згідно з потребами хворих у медичній допомозі різної інтенсивності в системі охорони здоров'я України (сценарій 3) підтримують всі зацікавлені групи населення: пацієнти відділень терапевтичного профілю стаціонарів (55,5% опитаних), практикуючі лікарі (77,6% опитаних) та організатори охорони здоров'я (87,3% опитаних).



Структура ліжкового фонду для хворих терапевтичного профілю, організованого за ступенем інтенсивності медичної допомоги, з варіантами повного (сценарій 3) або обмеженого використання стаціонарів вдома (сценарій 3а).

Проведення вищевказаних перетворень стаціонарного сектору в нашій країні визнане найбільш доцільним з точки зору ефективності та досягнення кінцевих результатів [4] і визначено одним із ключових завдань Національного плану розвитку системи охорони здоров'я на період до 2010 року, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 13.06.07р. №815. Однак реорганізація відділень або цілих лікарень за інтенсивністю медичних втручань потребує не тільки перейменування відділень, перерозподілу і скорочення ліжкового фонду, але й кардинальних реформ зі зміною функцій та технологічним переоснащенням структурних підрозділів стаціонарів відповідно до інтенсивності медичних втручань. Це складний, багатоетапний та довготривалий процес, який буде мати успішне завершення тільки ціною чималих зусиль, значних фінансових витрат та чітких скоординованих дій усієї системи охорони здоров'я.

ВИСНОВКИ

1. При виключенні необґрунтовано госпіталізованих пацієнтів та надлишкових ліжко-днів (сценарій 1) необхідний рівень госпіталізації в основні відділення терапевтичного профілю стаціонарів великих міст складатиме на 23,4÷32,9% менше від фактичного показника (в залежності

від використання стаціонарів вдома); потреба в ліжках – на 37,9÷52,0% менше.

2. При подальшому розподілі пацієнтів за профілем відділень адекватно їх стану здоров'я (сценарій 2) суттєво змінюється структура потреби в ліжках і госпіталізації у терапевтичні відділення різного профілю: збільшується роль відділень загальнотерапевтичного профілю і зменшується роль спеціалізованих відділень.

3. При реалізації сценарію 3 в структурі потреби в ліжках перше місце належить лікарням (відділенням) для надання екстреної медичної допомоги (від 56,5% без використання стаціонарів вдома до 66,0% з їх адекватним використанням); друге місце - лікарням (відділенням) планового лікування хронічних хворих (від 18,4% до 23,3%); третє - лікарням (відділенням) медико-соціального призначення (від 18,2% до 8,9%) і останнє - лікарням (відділенням) для відновлювального лікування і реабілітації хворих (від 6,9% до 1,8% відповідно).

4. Перерозподіл хворих за інтенсивністю медичних втручань (сценарій 3) в порівнянні з іншими сценаріями для України є найоптимальнішим шляхом реформування стаціонарного сектору, але й найбільш ресурсовитратним. Такий напрямок перетворень підтримують всі зацікавлені групи населення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабенко С. 12 ключей на пути реформ // Укр. мед. газета – 2006. – №5. – С. 1-3.
 2. Круглов С.Е. О необоснованной госпитализации в лечебно-профилактические учреждения Московской области // Пробл. соц. гигиены, здраво-

охранения и истории медицины.– 2005.-№3.–С. 43-46.
 3. Крылов А.А. Пути совершенствования терапевтической помощи в условиях города // Клинич. медицина. – 1991. – Т.69, №9. – С. 103-105.
 4. Основні шляхи подальшого розвитку системи

охорони здоров'я в Україні: Спільний звіт / За заг. ред. В.М. Лехан, В.М. Рудого. – К.: Вид-во Раєвського, 2005. – 168 с.

5. Подоляка В.Л. Деякі шляхи удосконалення організації надання стаціонарної медичної допомоги // Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2006. - №1. - С. 53-55.

6. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / Під заг. ред. Ю.В. Вороненка, В.Ф. Москаленка. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 680с.

7. Ханкоев И.М. Реструктуризация стационарной медицинской помощи населению крупного города // Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2000. - №6. – С. 37-40.

8. Шипова В.М., Антонова О.А. Медико-экономическая оценка сопутствующих заболеваний // Здравоохранение. – 2002. - №4. – С.32-41.

9. Assessing inappropriate hospital stay in Internal Medicine using the Dutch Appropriateness Evaluation Protocol / Lambert J.G.G. P., Frank W.S.M.V., Peter P., Martin H. P. // Inter. J. Quality Health Care. – 2002. – Vol. 14. – P. 431-432.

10. Hospitals in a changing Europe / Edited by Martin McKee and Judith Healy. (European Observatory on Health Care Systems series) Buckingham. – Philadelphia: Open University Press, 2002. – 295 p.

11. Lekhan V., Rudy V., Nolte E. Health care systems in transition: Ukraine. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2004. – 130 p.

12. Moya-Ruiz C., Peiro S., Meneu R. Effectiveness of feedback to physicians in reducing inappropriate use of hospitalization: a study in a Spanish hospital // Inter. J. Quality Health Care. – 2002. – Vol. 14. – P. 305-312.

