

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2010 Том XV №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

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

Видається згідно з постановою вченої ради
Дніпропетровської державної медичної академії
(протокол № 01 від 23.09.2010р.)

Постановою президії
ВАК України 1-05/1 від 10.02.2010р.
журнал "Медичні перспективи" включено до
переліку видань, в яких можуть публікуватися
основні результати дисертаційних робіт

Підписано до друку 27.09.2010р.
Формат 60x84/8. Друк офсетний.
Папір офсетний.
Умовн. друк. арк 7,5
Зам. № 270 Тираж 500 примірників.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор

Г.В. ДЗЯК

Науковий редактор

О.В. ЛЮЛЬКО

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

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

Мамчур В.Й., Мунтян С.О., Кришень В.П., Трофімов М.В., Макаренко О.В. Патоморфологічний стан слизової оболонки шлунка та особливості обміну NO при експериментальному моделюванні гострої кровоточивої виразки

Чергінець В.І., Ільченко С.І. Порушення в легенях новонароджених шурів при експериментальному моделюванні нормобаричної гіпероксії

Заїчко Н.В. Біохімічні аспекти формування тромбофілії за хронічної гіперцистеїнемії у шурів

Машейко І.В., Бразалук О.З. Діагностична цінність визначення концентрації та фукозилізованості альфа-1-кислого глікопротеїну при хронічних мієлолейкозах

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Візір В.А., Буряк В.В., Попльонкін Є.І. Величина об'ємного мозкового кровотоку та рівень гомоцистеїну плазми у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Василенко А.М., Павлова Ю.В. Вплив дисбалансу цитокінової системи на структурно-функціональні зміни серця у хворих на міокардит із різними функціональними класами серцевої недостатності

Погорелов О.В. Нейропсихологічні розлади у пацієнтів із гемісферними ішемічними порушеннями та їх залежності від нейродинаміки стовбурового та кіркового рівня

Перцева Т.О., Гашинова К.Ю., Єфімова Н.О. Показники функції ендотелію у чоловіків, що палять, із хронічним обструктивним захворюванням легень

Корпусенко І.В., Бакулін П.Є., Савенков Ю.Ф. Ефективність модифікованих колапсхірургічних втручань у хворих на туберкульоз легень

Сорокіна О.Ю. Органопротективна корекція розладів енергетичного обміну у хворих із тяжкою термічною травмою

Василенко А.М., Шейко С.О. Особливості функціональних змін у нирках у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю та проявами анемічного синдрому в залежності від функціонального класу ХСН та фракції викиду лівого шлуночка

Ермакович І.І., Чернышов В.А. Применение препарата Вазонат в лечении больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом

Окладникова С.Л., Крутиков С.С., Николаев В.М. Особливості клінічного перебігу гестаційного і хронічного пієлонефриту у вагітних

Линник М.І. Ефективність лікування хворих на туберкульоз, її вплив на розвиток та можливість прогнозування епідеміологічної ситуації в Україні

Мирончук Л.В. Рентгенографія ліктьового суглоба в посттравматичному періоді у практиці медико-соціальної експертизи

THEORETICAL MEDICINE

4 **Mamchur V.Yo., Muntyan S.O., Kryshen' V.P., Trofimov M.V., Makarenko O.V.** Pathomorphologic state of gastric mucous membrane and peculiarities of NO exchange in experimental modeling of acute ulcer bleeding

8 **Cherhinets V.I., Ilchenko S.I.** Disorders in the lungs of the newborn rats in experimental modeling of normobaric hyperoxia

12 **Zaichko N.V.** Biochemical aspects of thrombophilia formation in chronic hypercysteinemia in rats

17 **Masheiko I.V., Brazaluk O.Z.** Diagnostic significance of defining of concentration and fucosylation of α 1-acid glycoprotein in chronic myeloleukoses

CLINICAL MEDICINE

22 **Vizir V.A., Buryak V.V., Poplyonkin Ye.I.** Amount of volumetric cerebral blood flow and level of plasma homocystein in patients with arterial hypertension

26 **Vasylenko A.M., Pavlova Yu.V.** Impact of cytokine system disbalance on structural-functional heart changes in myocarditis patients with different functional classes of heart failure

33 **Pohoreylov O.V.** Neuropsychic disorders in patients with hemispheric ischemic disorders and their dependence on neurodynamics of stem and cortical level

36 **Pertseva T.O., Gashynova K.Yu., Yefimova N.O.** Indices of endothelial functions in males, smokers with chronic obstructive pulmonary disease

41 **Korpusenko I.V., Bakulin P.Ye., Savenkov Yu.F.** Efficacy of modified collapse-surgical interventions in patients with pulmonary tuberculosis

44 **Sorokina O.Yu.** Organ-protective correction of energy exchange in patients with severe thermal trauma

49 **Vasylenko A.M., Sheiko S.O.** Peculiarities of functional changes in the kidneys in patients of elderly age with chronic heart failure and manifestations of anemia syndrome in relation with functional class of chronic heart failure and left ventricular ejection fraction

54 **Yermakovych I.I., Chernyshov V.A.** Application of vasonat in the treatment of patients with ischemic heart disease with metabolic syndrome

60 **Okladnykova S.L., Krutikov Ye.S., Nykolayev V.M.** Clinical course peculiarities of gestational and chronic pyelonephritis in pregnant

63 **Lynnyk M.I.** Efficacy of treatment of tuberculosis patients, its impact on development and possibilities of prognosis of epidemiologic situation in Ukraine

71 **Myronchuk L.V.** Roentgenography of the elbow joint in post-traumatic period in practice of medico-social expertise

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2010 Том XV №3

Науковий журнал Дніпропетровської державної медичної академії

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

Юр'єва Л.М., Гура Е.І. Синдром «позбавлення батьківського піклування»

75 **Yur'yeva L.M., Hura E.I.** Syndrome of «depriving of parental trusteeship»

Калмыков С.А. Дисліпопротеїдемії при цукровому діабеті II типу та їх корекція

79 **Kalmykov S.A.** Dislipoproteidemias in diabetes mellitus type II and their correction

Баранник С.І., Родинська Г.О., Губарь І.О. Прогнозування ускладнень гострого деструктивного панкреатиту

85 **Barannyk S.I., Rodynska H.O., Hubar I.O.** Prognostication of complications of acute destructive pancreatitis

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

PREVENTIVE MEDICINE

Омельчук С.Т., Ковальчук Н.Н., Сасинович Л.М. Определяющее значение особенностей механизма действия соединений класса трикетонов на теплокровных животных при оценке их опасности для человека

91 **Omelchuk S.T., Kovalchuk N.N., Sasynovych L.M.** Defining significance of mechanism of action of compounds of triketones class on warm-blooded animals while assessing their danger for a human being

Щудро С.А., Дроздова І.В., Журавель Т.О. Вікові та гендерні особливості характеру підлітків

97 **Shchudro S.A., Drozdova I.V., Zhuravel T.O.** Age and gender peculiarities of adolescent's character

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

SOCIAL MEDICINE

Гінзбург В.Г. Якість медичної допомоги в акушерських стаціонарах очима пацієнтів

103 **Hinzburh V.H.** Quality of medical aid in obstetric in – patient units from a patient's point of view

Волошин В.О., Тітов Г.І. Актуальні питання взаємодії медичної служби СБ України з іншими військовими та відомчими формуваннями медичної служби в Україні в умовах повсякденної готовності

112 **Voloshyn V.O., Titov H.I.** Topical issues of interaction of medical service of Ukraine Security Service with other military and departmental units of Ukrainian medical service in conditions of daily ready for action

Крячкова Л.В. Аналіз існуючих підходів до оцінки результатів діяльності систем охорони здоров'я

116 **Kryachkova L.V.** Analysis of existing approaches to assessment of results of activity of Health Protection Systems

НАШІ ЮВІЛЯРИ

OUR HEROES OF THE DAY

Професор Неруш Петро Опанасович
(до 70-річчя з дня народження)

119 **Professor Nerush Petro Opanasovych**
(to his 70-year birthday)

СТОРІНКИ ІСТОРІЇ

PAGES OF HISTORY

Лехан В.М., Семенова Л.С. Професійна та громадська діяльність І.В. Лешко-Попеля
(до 150-річчя від дня народження)

121 **Lekhan V.M., Semyonova L.S.** Professional and civil activity of I.V. Leshko-Popel (to his 150-year birthday)

УДК: 616.33-005.1-036-089-092.9

**В.Й. Мамчур,
С.О. Мунтян,
В.П. Кришень,
М.В. Трофімов,
О.В. Макаренко**

ПАТОМОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА ТА ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ NO ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ ГОСТРОЇ КРОВОТОЧИВОЇ ВИРАЗКИ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра загальної хірургії
(зав. - д. мед. н., проф. С.О. Мунтян)
кафедра фармакології, клінічної фармакології та фармакоекономіки
(зав. - д. мед. н., проф. В.Й. Мамчур)

Ключові слова: експериментальна виразка шлунка, гастродуоденальна кровотеча
Key words: experimental gastric ulcer, gastroduodenal bleeding

Резюме. Проведен морфологічний аналіз патоморфологічних процесів в слизистій оболонці желудка у крыс с експериментальною язвою по Такаяшу. Произведено исследование концентрации стабільних метаболитів NO в сыворотке крови. В слизистой оболонці периульцерозної зони наблюдаються явления апоптоза клеток, выраженная лейкоцитарная инфильтрация, дилатация артериол, расширение капилляров и венул, множественные диapedезные кровоизлияния. Установлено резкое повышение концентрации NaN_3 сыворотки крови, что можно объяснить активацией ферментов циклооксигеназного цикла. Установленные признаки могут быть использованы в дальнейшем поиске эффективных методов лечения гастродуоденального кровотечения.

Summary. The morphological analysis of pathomorphological processes in the gastric mucous membrane in rats with an experimental ulcer by Takayashu is conducted. Research of concentration of stable NO metabolites in the blood serum was performed. In the mucous membrane of periulcerous area the phenomena of cells apoptosis, severe leukocytic infiltration, dilatation of arterioles, capillaries and venules, multiple diapedesis bleedings were observed. A sharp increase of NaN_3 concentration in the blood serum was set; this may be explained by activating of enzymes of cyclooxygenase cycle. The revealed signs may be used in the further research for effective methods of treatment and prognosis of gastroduodenal bleeding.

Лікування кровоточивих виразок гастродуоденальної зони залишається актуальною проблемою в хірургії та ендоскопії [7]. За даними різних авторів, спостерігається постійне зростання числа випадків кровоточивої виразки від 7 до 12% [7,12]. У сучасній літературі відсутня інформація про характер патоморфологічних та патофізіологічних змін у зоні кровоточивого дефекту при активній кровотечі. Провести подібне дослідження можливо тільки в експерименті, оскільки у клініці виконання його небезпечно для хворого. Відомо, що адекватною моделлю кровоточивої гастродуоденальної виразки у людини можна вважати формування кровоточивої виразки у лабораторних тварин. Кровоточиву виразку моделюють в експерименті у шлунку щурів. Враховуючи високу стабільність відтворення і значний рівень однорідності морфогенезу виразок цього типу, багато дослідників використовують різні експериментальні моделі для дослідження патофізіологічних та

патоморфологічних змін в організмі дослідної тварини. Характер змін слизової оболонки свідчить про перебіг патогенетичних механізмів утворення кровоточивої виразки та сприяє пошуку найбільш ефективних методів лікування цього грізного ускладнення.

Метою роботи є визначення біохімічних особливостей обміну NO у щурів з кровоточивою виразкою в тісному зв'язку з морфологічним станом кровоточивого дефекту слизової оболонки верхніх відділів травного тракту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Експеримент був проведений на 30 білих щурах - самцях популяції Вістар, масою 180-220 г. При проведенні експерименту дотримувались міжнародних рекомендацій про проведення медико-біологічних досліджень із використанням тварин згідно з Європейською конвенцією [9]. У дослідах на тваринах використовується багато моделей, проте деякі з них надто травматичні,

супроводжуються суттєвим ураженням печінки, що утруднює інтерпретацію біохімічних показників. Використовували модель кровоточивої виразки за Такаюшу та в модифікації дослідників Національного інституту фармакології України [6,11]. Запропонована модель утворення кровоточивої виразки не викликає труднощів при відтворенні, тривалість загоювання виразок не менш ніж 14 днів. Тварини були розподілені на дві групи. Щурам першої групи проводили формування гострої стресової виразки шляхом гострого іммобілізаційного стресу за методом Сел'є [2,4,8,13]. Після доби голодування експериментальних тварин іммобілізували у положенні на спинці протягом 12 годин. При цьому проходило формування гострої стресової виразки. Після цього тварин тримали у голодуванні протягом 12 годин. Після вказаного проміжку часу щурам вводили внутрішньобрюшинно серотонін у дозі 40 мг/кг маси для формування виразкової кровотечі.

Другій групі експериментальних тварин проводили формування нестероїдної виразки. Після доби голодування щурам протягом трьох діб вводили внутрішньошлунково через зонд розчин індометацину в дозі 20 мг/кг маси. При цьому проходило формування медикаментозної виразки. Після цього тварин тримали у голодуванні протягом 12 годин. Після вказаного проміжку часу щурам вводили внутрішньобрюшинно серотонін у дозі 40 мг/кг маси для формування виразкової кровотечі. Групою контролю були 10 інтактних щурів. Через годину після ін'єкції проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під ефірним наркозом.

Шлунок тварин розтинали за великою кризною та промивали ізотонічним розчином натрію хлориду при температурі 37⁰С. Проводили макроскопічну оцінку отриманого препарату з визначенням глибини та площі дефекту слизової оболонки (виразковий індекс та виразковий ступінь). Для гістологічного дослідження матеріал брали з краю виразки або біля краю некрозу. Використовували забарвлення зрізів гематоксилін-еозином за загальноприйнятими методиками та за методом М.З.Слінченка і Скарпелі [1,10], що дозволяє виявити м'язовий, сполучнотканинний та судинний компоненти стінки шлунка. Також проводили аналіз метаболітів оксиду азоту в сироватці крові дослідних тварин за Грисом [3]. До 0,2 мл біоматеріалу додавали 2,0 депротейнізатора та інкубували 15 хв. при температурі 27-30⁰С. Потім проби центрифугували при 1500 об./хв. протягом 20 хв.

Надосад кількісно переносили в чисту пробірку й додавали 1 мл реактиву Гриса. Проби залишали на 15 хв. при кімнатній температурі, після цього спектрофотометрували при 540 нм. Контролем служили 2 мл дистильованої води та 1 мл реактиву Гриса.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням критерію Стьюдента [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні інтактних тварин товщина слизової оболонки шлунка поза складками була рівномірною. У залозах слизової оболонки добре визначались головні, парієтальні та додаткові клітини, а також більш темні клітини фізіологічної регенерації. У тварин дослідних серій слизова оболонка шлунка була нерівномірно потовщена за рахунок набряку строми. У зоні ушкодження спостерігались некротичні зміни тканини та формування кров'яного згустку. Характерними ознаками оточуючих ділянок були набряк, гіперемія, чисельні геморагії. Величина виразкового ступеня складала у першої групи (іммобілізаційна виразка) 2,2 бала, у другої (індометацинова виразка) - 3,2 бала. У першій групі виразковий індекс складав 0,978 бала, а в другій - 0,968 бала.

При мікроскопічному дослідженні встановлений набряк клітин покривного епітелію у перифокальній зоні формування виразки. Епітеліоцити мали великі розміри, що може бути пов'язано з набряком самих клітин. Спостерігаються явища апоптозу клітин – відзначаються гіперхромні ядра та цитоплазма з гідропічною слизовою дистрофією. На рівні між'ямоквих валиків спостерігається виражена поліморфноклітинна інфільтрація з перевагою лімфоїдних елементів. У залозистому епітелії спостерігається значна кількість межепітеліальних лімфоцитів, що розміщені на базальному епітелії. Під поверхневим епітелієм по всій товщі слизової оболонки спостерігається помірний набряк та виражена інфільтрація лейкоцитами, що свідчить про різке підвищення проникності судин за рахунок пошкодження їх базальної мембрани. У підслизовому шарі спостерігається масивна лейкоцитарна інфільтрація, дилатація артеріол, розширення просвіту гемокапілярів, венул, а також локальне повнокров'я, множинні діapedезні крововиливи. Поряд із цим спостерігається переважання кількості міжепітеліальних лімфоцитів, розміщених у базальній частині плазматичних клітин, наявність множинних лімфатичних фолікулів (рис.1, 2).

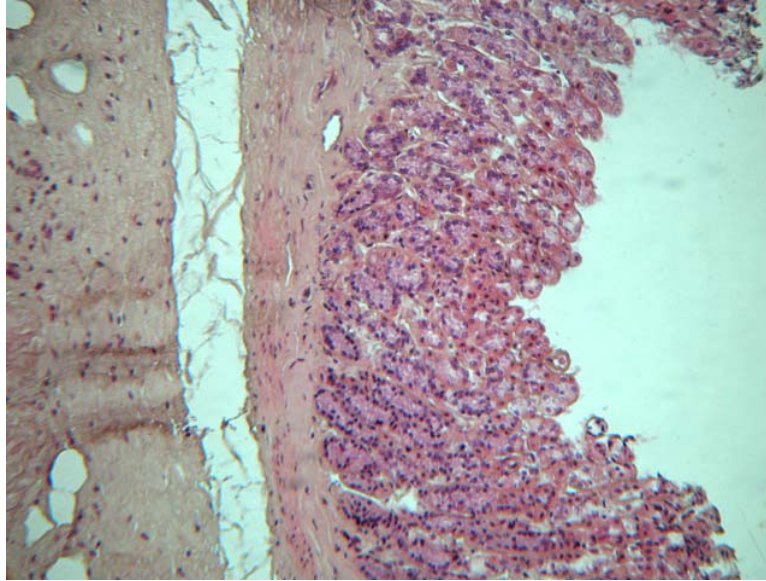


Рис. 1. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зона виразкового дефекту. Дистрофічні зміни, апоптоз клітин. Дифузний еритродіapedез. Поліморфно-клітинна інфільтрація на рівні ямок та шийок залоз. 1x250

Виявлені зміни свідчать про асептичне запалення за імунним типом із дистрофічно-некротичними процесами в слизовій оболонці.

При визначенні стабільних метаболітів оксиду азоту в сироватці крові спостерігається різке зростання концентрації NaNO_3 у дослідних

тварин. У першій групі концентрація NaNO_3 становить $10,09 \pm 2,32$ мкмоль/л ($p < 0,05$), а другій групі - $28,7 \pm 5,23$ мкмоль/л, ($p < 0,05$). У контрольній групі цей показник склав $2,89 \pm 0,54$ мкмоль/л.

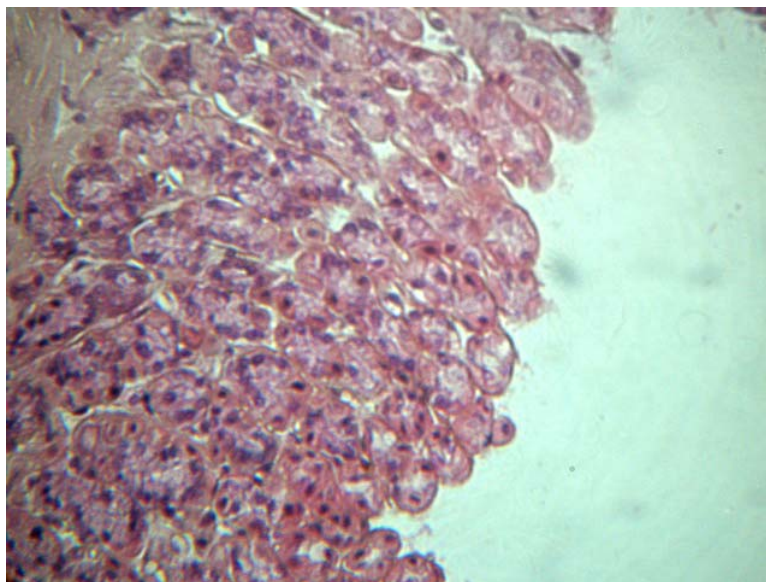


Рис.2. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зона виразкового дефекту. Дистрофічні зміни, апоптоз клітин. Дифузний еритродіapedез. Поліморфно-клітинна інфільтрація на рівні ямок та шийок залоз. Дистрофічні зміни поверхневого епітелію. набряк та поліморфно-клітинна інфільтрація власного шару. 1x250

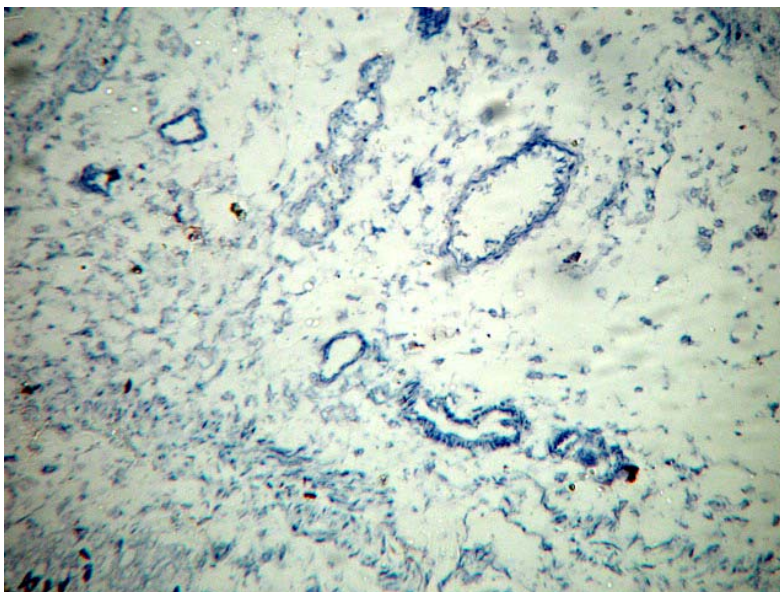


Рис. 3. Забарвлення за Скарпеллі. Виражена дилатація судин періульцерозної зони. 2x250

Спостерігається найбільше зростання концентрації NaNO_3 у випадках з високим виразковим індексом та виразковим ступенем до $52,49 \pm 5,27$ мкмоль/л, при величині виразкового ступеня 4 бали.

Цей факт можна пояснити активним синтезом оксиду азоту в періульцерозній зоні слизової оболонки шлунка завдяки активації циклооксигеназного механізму, до складу якого входять індукцибельна NO-синтаза та НАДФ-діафораза. Ці ферменти активно продукуються при розпаді тромбоцитів та макрофагами і активуються цитокінами лімфоцитів. При збільшенні продукції NO спостерігається виражена вазодилатація, блокування вазоконстрикції, пригнічення тромбоутворення. Ці зміни можуть сприяти розвитку кровотечі.

При моделюванні кровоточивої виразки виявлені патоморфологічні та патофізіологічні зміни слизової оболонки періульцерозної зони. Отримані дані можуть бути використані в подальшому дослідженні та оцінці ефективності різних методів лікування гастродуоденальної кровотечі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика заболеваний желудка и кишечника. – М.: Трида, 1998. - 483 с.

2. Василишин Р.Й., Щербинина М.Б., Мішалов В.Д. Морфологічні показники регенеративних процесів виразкового дефекту у слизовій оболонці шлунка щурів // Вісник проблем біології та медицини. - 2002. - №2. - С.50-54.

ВИСНОВКИ

1. Запропонована модель утворення кровоточивої виразки є адекватною моделлю виникнення кровоточивої виразки у людини, не викликає труднощів при відтворенні та дає змогу використовувати цю модель у клініці.

2. Зростання кількості міжепітеліальних лімфоцитів на тлі лейкоцитарної інфільтрації з формуванням множинних вогнищ лімфатичних фолікулів підтверджує наявність асептичного запалення в слизовій оболонці шлунка при гострій кровоточивій виразці.

3. При гострій кровоточивій виразці спостерігається різке зростання концентрації стабільних метаболітів NO в сироватці крові. Це відбувається за рахунок підвищення активності індукцибельної NO-синтази циклооксигеназного циклу, наслідком чого є дилатація артеріол, розширення просвіту гемокапілярів, венул, а також локальне повнокров'я, множинні діapedезні крововиливи, що може сприяти розвитку кровотечі.

геморагічних гастритах // Вісник наукових досліджень. – 2003. – №3. – С.24-25.

5. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах и по программам. – М.: Медицина, 1996.-221 с.

6. Модель ерозивно-виразкового ураження гастродуоденальної зони /Мещинен І.Ф., Яремій І.М., Волошин О.І. [та ін.] / Експериментальна фізіологія та біологія. – 2004.- №2.- С.27-29.

7. Никишаев В.И., Гичка С.Г., Бойко В.В. Экспериментальное исследование эффективности различных методов эндоскопического гемостаза // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2005. - №1-2. – С.6-11.

8. Подзорова А.В. Методы экспериментального моделирования язв в разных отделах желудочно-кишечного тракта // Вісник проблем біології та медицини. - 1999. - №2. –С.48-52.

9. Рекомендації II національного конгресу України з біоетики // Журнал АМН України. – 2004. – Т.10, № 4. – С.827-829.

10. Скрипник М.І. Біохімічні механізми розвитку виразки шлунка за умов стресу // Український біохімічний журнал. – 2001. - №1.- С.110-114.

11. Стефанов А.В. Оценка специфической фармакологической активности лекарственных средств. – К.: Авиценна, 2002.- 567с.

12. Тактика и результаты хирургического лечения гастродуоденальных язв, осложнённых острым кровотечением, в специализированном центре желудочно-кишечных кровотечений // Шепетько Е.Н., Фомин П.Д., Заплавский А.В. [и др.] // Клінічна хірургія. – 2007. - №5-6. – С.88.

13. Ezer E., Szporny L. Prevention of experimental gastric ulcer in rats by a substance // J.Pharm.Pharmacol. – 1970.- Vol.22, N2. – P.143-159.



УДК 616.24:612.648-092.9-092.4.001.57:612.22

**В.І. Чергінець,
С.І.Льченко**

ПОРУШЕННЯ В ЛЕГЕНЯХ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МОДЕЛЮВАННІ НОРМОБАРИЧНОЇ ГІПЕРОКСІЇ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра пропедевтики дитячих хвороб
(зав. - д. мед. н., проф. К.Д.Дука)

Ключові слова: новонароджені щурі, нормобарична гіпероксія, бронхолегенева дисплазія
Key words: newborn rats, normobaric hyperoxia, bronchopulmonary dysplasia

Резюме. Актуальною проблемою дитячої пульмонології є бронхолегочна дисплазія (БЛД), особливості її розвитку в сучасних умовах надання реанімаційної допомоги новонародженим. Клініко-морфологічні характеристики «нової» форми БЛД у дітей залишаються мало вивченими. Проведено експериментальне дослідження по вивченню патоморфологічного впливу нормобаричної гіпероксії на стан легень у новонароджених щурів. Отримані результати підтверджують, що гіпероксія сприяє пошкодженню легочної тканини в формі затримки альвеологенезу та розвитку нейтрофільного альвеоліту. Підтверджено топическу нерівномірність ураження легочної тканини залежно від термінів її дозрівання. Отримані дані можуть бути корисними в практичній медицині для удосконалення лікувально-діагностичної допомоги дітям, що перебувають на тривалій терапії киснем.

Summary. Bronchopulmonary dysplasia (BPD), features of its development in modern conditions of rendering resuscitation help to newborns is an actual problem of children's pulmonology. Clinical and morphological characteristics of "new" BPD forms in children remain poorly studied. The experimental research of pathomorphological actions of normobaric hyperoxia on condition of the lungs in newborn rats was carried out. The received results confirm that hyperoxia promotes damage to pulmonary tissue in the form of alveogenesis delay and development of neutrophilic alveolitis. Topical non-uniformity of pulmonary tissue lesion caused by different terms of its maturation is confirmed. The obtained data may be useful in practical medicine for improvement of medical-diagnostic help, given to children at long-term oxygen therapy.

Однією з сучасних проблем дитячої пульмонології є бронхолегенева дисплазія (БЛД), що виникає у новонароджених дітей після ШВЛ або довготривалої терапії киснем. Вивчення патофізіології формування незворотних змін у легенях таких дітей повинно покращити профілактику розвитку БЛД, яка на сьогодні є хронічною обструктивною хворобою легень дитячого віку з високим рівнем подальшої інвалідизації [1-3, 5,15]. Сучасну БЛД розглядають як поліетіологічне захворювання. До факторів, що сприяють розвитку БЛД, відносять: незрілість легеневої тканини, токсичну дію кисню, баротравму, інфекцію, набряк легень, легеневу гіпертензію, спадкову схильність, гіповітаміноз Е. Частку патогенетичного значення кожного з цих факторів на сьогодні не визначено [5,15]. Мало-вивченими залишаються патоморфологічні та клініко-рентгенологічні характеристики «нової» форми БЛД, що відрізняється від класичної менш тяжким, але прогресуючим перебігом. Гіпероксидне пошкодження легень, за результатами деяких експериментальних робіт [6,8-10,12], призводить до некрозу епітелію дихальних шляхів, ендотелію легневих капілярів та трансформації альвеолоцитів II типу в альвеолоцити I типу.

Виявлено взаємозв'язок між біохімічними маркерами оксидативного стресу і подальшим розвитком БЛД у дітей. Дослідники вважають, що навіть короточасна гіпероксія у новонароджених спричинює потенційно небезпечний оксидативний стрес, що пояснюється незрілістю їх антиоксидантної системи та призводить до хронічного запалення [14].

Результати наших досліджень по вивченню анамнезу дітей з БЛД та особливостей її клінічного перебігу також свідчили про випадки формування хвороби у дітей, що в неонатальний період отримували тільки тривалу кисневу терапію. На сьогодні вирішення питання про ймовірність формування «нових» клінічних форм БЛД, на тлі відсутності баротравми від ШВЛ, є актуальним для удосконалення протоколів діагностики та лікування дітей із даною патологією.

Отже, метою експериментального дослідження була перевірка гіпотези можливості виникнення типових для БЛД патоморфологічних змін у легенях новонароджених щурів в умовах нормобаричної гіпероксії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводили на 16 доношених новонароджених щурах лінії Вістар, гестаційний вік 21-23 доби. Експозиція кисню проводилась з

моменту народження безперервно протягом 7 діб, використовуючи метод Bruse M.C. [9]. Тварин було розміщено в пластикову коробку розміром 60×45×25 см. Кисень проходив через ротаметр, що дозволяло регулювати швидкість газового потоку (≤ 1 л/хв). Концентрація кисню в камері підтримувалась в межах $52 \pm 7\%$ (для контролю використовували газоаналізатор ПКГ-4-К, ЄвроЛаб, Росія). В ході дослідження спостерігали за поведінкою тварин. Тварин виводили з експерименту на 8 добу, що приблизно відповідає закінченню їх періоду новонародженості. Групу порівняння склали 5 новонароджених щурів, що дихали з моменту народження повітрям.

Торакотомію проводили після евтаназії (до-тримувались загальних правил біоетики, використовували метод передозування наркозу). Легені промивались фізіологічним розчином, зважувались, фіксувались в 10% формаліні, потім, після дегідратації, поміщались у парафін. Зрізи робили за допомогою мікротому у сагітальному напрямленні від центру блоку товщиною 5 мкм, аналізували не менш ніж по 5 примірників у одного щура. Забарвлення гістологічних зрізів проводили гематоксиліном та еозином. У кінці роботи було мікрофотографування (збільшення в 40 та 100 разів), опис отриманих результатів. Статистична обробка даних проводилась із використанням програми "Statistica v. 6" з визначенням загальних параметричних та непараметричних показників.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Поведінка тварин характеризувалась незначним збудженням у першу добу після початку гіпероксії, у наступні дні тварини були відносно спокійними. Протягом всього експерименту новонароджені годувались молоком самки. Всі тварини залишались живими до кінця експерименту.

Проналізовано 80 зразків гістологічного матеріалу новонароджених щурів, що знаходились в умовах нормобаричної гіпероксії. Морфометричний аналіз показав, що середня товщина альвеолярної перегородки у дослідних тварин була $0,26 \pm 0,012$ мм, у тварин із групи контролю - $0,087 \pm 0,013$ мм, що вірогідно відрізнялось ($p < 0,001$).

Ці морфологічні зміни свідчили, в першу чергу, про затримку розвитку альвеол. Версія затримки альвеогенезу підтримувалась і наявністю більшої кількості, в порівнянні з контролем ($p < 0,05$), недорозвинutih альвеол (альвеолярних ходів). Крім того, в усіх зразках спостерігались ознаки запалення у вигляді інфільтрації

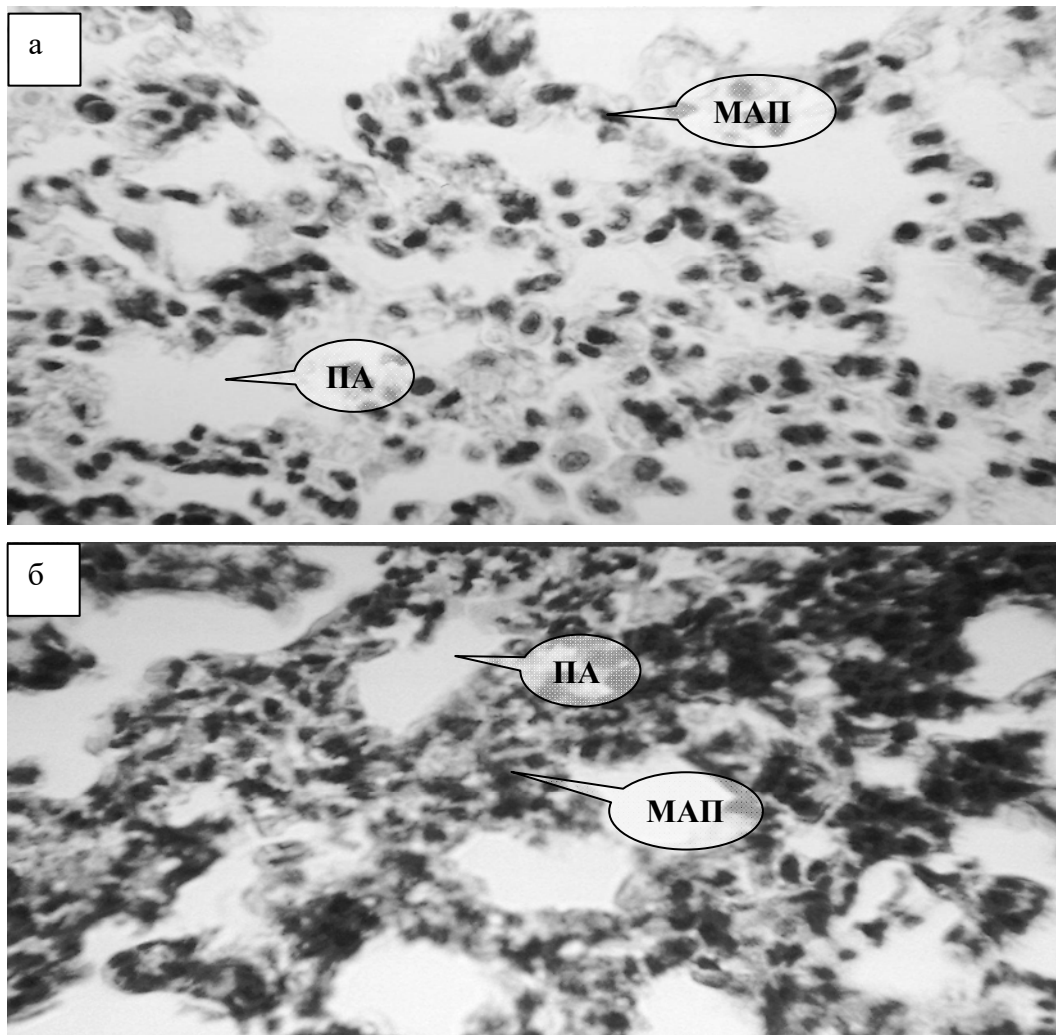
альвеолярних перегородок нейтрофілами. В легенях тварин, що дихали киснем, ателектази та ознаки фіброзу не знайдено.

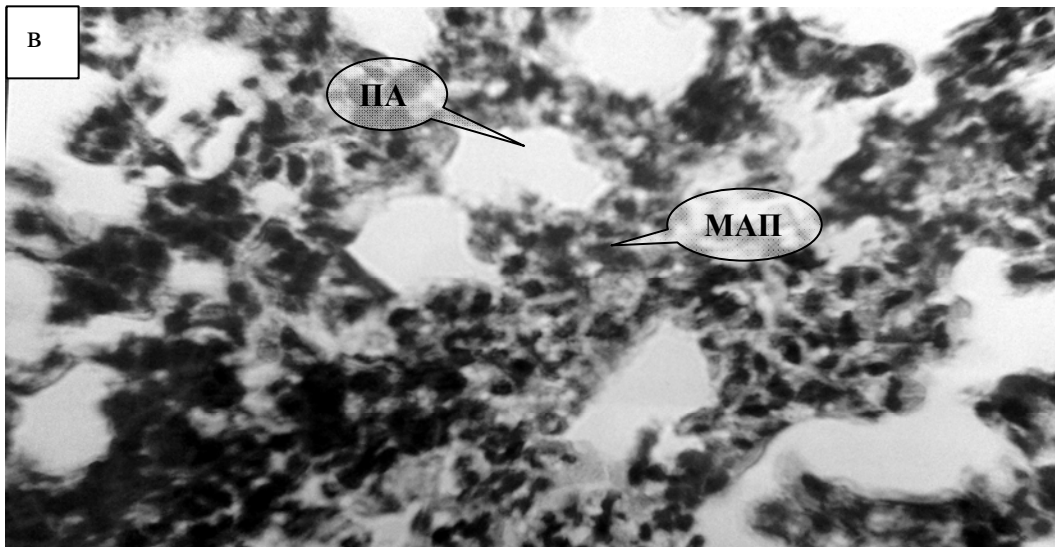
Фотографії гістологічного матеріалу надано на рис. (а,б,в), де наочно видно різницю між контрольними (а) та дослідними (б,в) тваринами, як за кількістю альвеол у полі зору, так і за товщиною міжальвеолярних перегородок. Інтенсивність та щільність забарвлення легеневої тканини шурів свідчить про наявність клітинної інфільтрації, переважно нейтрофілами. Ці зміни співпадають із морфологічними ознаками «нової» форми БЛД у дітей, що формується в умовах дії сучасної, менш травматичної, реанімаційної підтримки новонароджених. Ця форма характеризується, за даними F. Reiterer та співавт. (2006), гістологічними особливостями: затримкою альвеологенезу, інфільтрацією легеневого інтерстицію клітинами запалення та мінімальним фіброзом. У порівнянні, класична БЛД характеризується ураженням дрібних бронхів, епітеліальною метаплазією, помірною гіперплазією гладкої мускулатури, фіброзом паренхіми та

емфіземою. На сьогодні відомо, що кисень може ініціювати розвиток нейтрофільного альвеоліту шляхом гуморальної активації хемокінів [7, 9,11,13].

Порівняння гістологічних зразків із різних частин легень показало, що порушення нерівнозначні. Вірогідно частіше ($p < 0,05$) патологічні ознаки зустрічались у верхніх частках обох легень та в середній частці справа. Це співпадає з даними других авторів та свідчить про різну швидкість дозрівання легень (більш розвинутими на момент народження бувають нижні долі) [1]. Отримані дані пояснюють і клініко-рентгенологічні особливості дітей з БЛД, що спостерігались нами у клініці. Частіше фіксувались ураження правої легені, сітчаста деформація рисунку, за даними рентгенографії, переважно в верхніх відділах легень ($p < 0,05$).

Аналіз гістологічного матеріалу тварин, що з народження дихали повітрям, показав нормальну архітектуру легеневої тканини. Клітинна інфільтрація була відсутня (рис. а).





Легені новонароджених щурів: а – з контрольної групи, б та в – з групи, що зазнала нормобаричної гіпероксії (ПА-просвіт альвеоли, МАП - міжальвеолярна перегородка, забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$ разів)

ПІДСУМОК

Проведене дослідження по вивченню патоморфологічної дії нормобаричної гіпероксії на стан легень у новонароджених щурів доводить можливість розвитку диспластичних порушень на тлі затримки альвеологенезу та нейтрофільного альвеоліту, в умовах відсутності баротравми (у клініці це може бути киснева терапія взагалі без ШВЛ або з високочастотною, малотравматичною ШВЛ). Підтверджено топічну не

рівномірність ураження легеневої тканини через різні терміни її дозрівання, що повинно враховуватись при клінічному обстеженні хворих на БЛД дітей. Питання щодо наслідків дії сучасних ендогенних факторів на легені новонароджених потребує подальшого вивчення (наприклад, їх зворотність, можливість профілактики) та осмислення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреева Т.В. Обследование конечного респираторного тракта для определения соответствия легкого срока гестации в перинатальном периоде. Норма // Архив патологии. - 1994. - №2. - С. 69-73.
2. Богданова А.В., Бойцова Е.В. Клиника, принципы терапии и исходы бронхолегочной дисплазии // РМЖ- 2002.- Т10, №5. – С.262-264.
3. Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии / Богданова А.В., Бойцова Е.В., Старевская С.В. [и др.] // Пульмонология. – 2002. - №1.- С. 28-32.
4. Овсянников Д.Ю., Петрук Н.И., Кузьменко Л.Г. Бронхолегочная дисплазия у детей // Педиатрия. – 2004. - №1. – С. 91-94.
5. Bush A., Tiddens H., Silverman M. Clinical implications of inflammation in young children // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol 162.- P. 11-14.
6. Chang Ling-Yi, L.A catalytic antioxidant attenuates alveolar structural remodeling in bronchopulmonary dysplasia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol 167.-P. 57-64.
7. De Dooy J.J., Mahieu L.M., van Bever H.P. The role of inflammation in the development of chronic lung disease in neonates // Eur. J. Pediatr. – 2001. – Vol. 160.- P.457-463.
8. Euming Chong. Changing use of surfactant over 6 years and its relationship to chronic lung disease // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122, N 4. – P. 917-921.
9. Hui Deng, S. Nicholas Mason, Richard L. Auten Lung inflammation in hyperoxia can be prevented by antichemokine treatment in newborn rats // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol 162. - P. 2316-2323.
10. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163.- P.1723-1729.
11. Jobe A.H., Ikegami M. Prevention of bronchopulmonary dysplasia // Curr. Opin. Pediatr. – 2001. – Vol. 13. – P.124-129.
12. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences/ Clark, R.H., Gerstmann, D.R., Jobe, A.H., Moffitt [et al.] // J. Pediatr. – 2001. – Vol. 139.-P.478-486.
13. Papoff P. Infection, neutrophils, and hematopoietic growth factors in the pathogenesis of neonatal chronic lung disease // Clin. Perinatol. – 2000. – Vol. 27.- P.717-731.

14. Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease/ Vento M., Moro M., Escrig R. [et al.] // Pediatrics.- 2009. – Vol. 124. – P.439-449.

15. Tanswell A., Keith, Jankov, Robert P. Bronchopulmonary Dysplasia. One Disease or Two? // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167.-P. 1-6.



УДК 577.112.386:616-005.6-092.9

Н.В. Заїчко

БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ ТРОМБОФІЛІЇ ЗА ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРЦИСТЕЇНЕМІЇ У ЩУРІВ

НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (директор – д. мед. н., проф. В.І. Шевчук)

Ключові слова: цистеїн, біохімічні порушення, тромбофілія
Key words: cysteine, biochemical disorders, thrombophilia

Резюме. *Исследовано влияние хронической гиперцистеинемии на биохимические показатели крови и систему гемостаза у крыс. Установлено, что гиперцистеинемия вызывает развитие оксидативного стресса и гипометилирования, нарушает динамическое равновесие в метаболизме про- и антиагрегантов. Биохимические изменения при гиперцистеинемии индуцируют комплекс нарушений в системе гемостаза (гиперреактивность тромбоцитов, тромбинемия, снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности), который свидетельствует о формировании тромбофилии.*

Summary. *Influence of chronic hypercysteinemia on blood biochemical markers and hemostasis system in rats was investigated. It was established that hypercysteinemia caused development of oxidative stress and hypomethylation, disturbed the balance of pro- and antiaggregant metabolism. Biochemical disorders in hypercysteinemia induced complex of hemostasis disturbances (platelet hyperreactivity, thrombinemia, decrease of anticoagulant and fibrinolytic activity) which testifies to thrombophilia formation.*

Як відомо, гіпергомоцистеїнемія – накопичення в крові сірковмісної амінокислоти го-моцистеїну - є незалежним фактором ризику уражень серцево-судинної системи та тромбо-філій. Нещодавно було показано, що надлишок цистеїну в крові - гіперцистеїнемія - також асоціюється з розвитком патології судин та тромбозів [8], однак патогенетичні аспекти цього явища ще не з'ясовані. Ймовірно, що про-тромбогенний ефект гіперцистеїнемії може ре-алізуватись шляхами, подібними до впливу гіпергомоцистеїнемії на систему гемостазу, а саме через індукцію оксидативного стресу, по-силене утворення тромбоксану A₂, ковалентну модифікацію білків, порушення продукції анти-агрегантів (оксиду азоту, гідроген сульфід, аде-нозину) та інші чинники [2, 5]. Раніше нами було показано, що гостра гіперцистеїнемія у кролів викликає активацію тромбоцитарної ланки систе-ми гемостазу, а додавання цистеїну до суспензії тромбоцитів людини дозозалежно посилює ADP-

індуковану агрегацію *in vitro* [3]. Метою цієї роботи було на основі комплексної оцінки стану системи гемостазу та фібринолізу ідентифі-кувати ті ланки, які реагують на токсичний вплив високих рівнів цистеїну та з'ясувати можливі механізми формування тромбофілії за умов хронічної гіперцистеїнемії у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліди проведені на 20 білих беспородних щурах-самцях масою 250-270 г. Під час експе-рименту тварини отримували стандартний напів-синтетичний крохмально-казеїновий раціон, який забезпечував надходження в їхній організм оптимальних кількостей всіх макро- і мік-ронутрієнтів. Хронічну гіперцистеїнемію ство-рювали у 10 щурів шляхом інтрагастрального введення L-цистеїну в дозі 250 мг/кг маси тіла тварин 1 раз на добу на 1% розчині крохмалю протягом 28 діб. Контрольну групу склали 10 щурів, яким 1 раз на добу в шлунок вводили

відповідний об'єм 1% розчину крохмалю. Досліди виконували згідно з правилами гуманного ставлення до експериментальних тварин, затвердженими комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І.Пирогова.

Забір крові для досліджень проводили з серця тварин у пластикові пробірки Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія) з 3,8% розчином цитрату натрію (у співвідношенні 9:1) чи К₂ЕДТА. Перед забором крові щурів анестезували кетаміном (100 мг/кг маси тіла інтраперітонеально). З експерименту тварин виводили шляхом дислокації шийних хребців.

Багату та бідну тромбоцитами плазму крові отримували звичайними методами. Визначали активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час (ПЧ) та протромбіновий індекс (ПТІ), тромбіновий час (ТЧ), вміст фібриногену та розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) у плазмі крові. Функціонально неактивні форми протромбіну визначали в тесті екамуліновий час (ЕЧ) [1]. Розраховували екамуліновий індекс: $EI = (EЧ_{\text{контроль}}/EЧ_{\text{дослід}}) * 100\%$ та співставляли його з ПТІ. За присутності в плазмі крові функціонально неактивних форм протромбіну EI перевищує ПТІ.

Систему протизсідання крові оцінювали за амідолітичною активністю антитромбіну III та протеїну С. Систему фібринолізу оцінювали за часом лізису еуглобулінів та вмістом ПАІ-1 (інгібітору активатору плазміногену 1), який визначали імуноферментним методом за набором Zymutest Rat - PAI-1 (Antigen), Франція.

Агрегацію тромбоцитів досліджували у зразках багатой тромбоцитами плазми крові на агрегометрі AP2110 ("Солар", Білорусь), як індуктор агрегації використовували АДФ. Морфологічні параметри тромбоцитів визначали на гематологічному аналізаторі Erga PCE-210 (Японія). Реєстрували кількість тромбоцитів, середній об'єм тромбоцитів (MPV, фл), ширину розподілу тромбоцитів по об'єму (PDW, %) та тромбокрит (PCT, %).

Активність простагландин-ендопероксид синтази (РГН-синтази, КФ 1.14.99.1) в тромбоцитах визначали спектрофотометричним методом за накопиченням окисненої форми донору електронів адреналіну [4]. Активність аденозиндезамінази (КФ 3.5.4.4) оцінювали за кількістю аміаку, що утворився при гідролітичному дезамінуванні аденозину. Активність апірази (КФ 3.6.1.5), 5'-нуклеотидази (КФ 3.1.3.5), вміст цистеїну, гомоцистеїну, гідроген сульфід визначали, як описано [2, 3]. Суму нітритів та

нітратів у плазмі крові визначали за реакцією Грісса. Вміст малонового діальдегіду визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, а карбонільних груп протеїнів - за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином. Фосфоліпідні фракції плазми крові – фосфатидилхолін, лізофосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін визначали методом тонкошарової хроматографії на силікагелі Л5/40, кількісну оцінку проводили після хроматографії за реакцією з фосфорнованіліновим реактивом.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартних статистичних програм "MS Excel XP". Вірогідність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

У роботі використані L-цистеїн, АМФ, АДФ, аденозин, реактив Елмана фірми Sigma (США), набори "Техпластин-тест", "АПТВ-ЕІ-тест", "Тромботест", "Хромотех-Антитромбин", "АДФ" фірми Технологія-Стандарт (Росія) та "Реахром-Протеин С" фірми НПО РЕНАМ (Росія). Препарат екамуліну люб'язно наданий співробітниками відділу структури та функції білка Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАНУ.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що інтрагастральне введення тваринам L-цистеїну в дозі 250 мг/кг маси тіла протягом 4 тижнів викликало розвиток помірної гіперцистеїнемії: загальний вміст цистеїну в плазмі крові підвищився на 36,0%, вміст його протеїнів зв'язаної фракції збільшився на 38,6%, а непротеїнової фракції – на 30,8% (табл.1). При цьому реєструвалось незначне зменшення (на 25,4%) рівня гомоцистеїну в плазмі крові.

Накопичення цистеїну в плазмі крові супроводжувалось достовірним зниженням (на 16,2 та 16,4%) вмісту гідроген сульфід та стабільних метаболітів оксиду азоту - нітратів та нітритів. До деякої міри розвиток дефіциту гідроген сульфід відображає співвідношення «загальний цистеїн / гідроген сульфід», яке за гіперцистеїнемії підвищилось в 1,6 разу. Оксид азоту та гідроген сульфід мають антиагрегантні властивості [3, 5], і зменшення їхнього вмісту в плазмі крові приведе до посилення активаційно-агрегаційних процесів у тромбоцитах [2].

Також у тварин із гіперцистеїнемією реєструвались ознаки оксидативного стресу, на що вказує зростання в плазмі крові вмісту карбонільних груп протеїнів на 40,5%, малонового діальдегіду - на 29,2%, лізофосфатидилхоліну - на 25,7%, а також зменшення на 29,6% співвідношення «фосфатидилхолін / лізофосфатидилхолін». Здатність цистеїну індукувати окси-

датовний стрес продемонстрована і в інших дослідженнях [6]. Окиснювальне пошкодження ліпідів та протеїнів, як відомо, спричиняє дестабілізацію клітинних мембран, у тому числі і мембран тромбоцитів, та посилює продукцію проагрегантів - тромбоксану А₂ та арахідонової кислоти [5]. Це підтверджується зростанням (на

28,4%) активності РGH-синтази у фракції тромбоцитів шурів із гіперцистеїнемією. Крім того, активні форми кисню прискорюють деградацію антиагрегантів - гідроген сульфід та оксиду азоту [7], що до деякої міри пояснює зниження вмісту цих молекул у плазмі крові при гіперцистеїнемії.

Таблиця 1

Вплив хронічної гіперцистеїнемії на біохімічні показники в плазмі крові та тромбоцитах шурів (M±m)

Показник	Групи шурів	
	контроль, n=10	гіперцистеїнемія, n=10
Плазма крові		
Загальний цистеїн, мкмоль/л	125,0±4,77	169,9±6,76 *
Непротеїновий цистеїн, мкмоль/л	42,9±2,34	56,1±2,15*
Протеїнзв'язаний цистеїн, мкмоль/л	82,1±3,10	113,8±5,05*
Загальний ГЦ, мкмоль/л	6,34±0,14	4,73±0,15*
Гідроген сульфід, мкмоль/л	69,9±3,63	58,6±3,77*
Загальний цистеїн / гідроген сульфід	1,81±0,05	2,96±0,14*
Нітрати та нітроти, мкмоль/л	59,4±2,64	49,6±2,17*
Карбонільні групи, нмоль/мг протеїну	0,79±0,05	1,11±0,07*
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	9,98±0,46	12,9±0,70*
Фосфатидилхолін, мг/л	1580±76,8	1383±50,5*
Лізофосфатидилхолін, мг/л	54,5±3,12	68,9±4,30*
Фосфатидилетаноламін, мг/л	751±23,8	1003±60,4*
Фосфатидилхолін/ лізофосфатидилхолін	29,7±2,10	20,9±1,82*
Фосфатидилхолін/ фосфатидилетаноламін	2,15±0,16	1,43±0,11*
Апіраза, нмоль/ хв·мл	7,63±0,32	6,15±0,37*
5'-Нуклеотидаза, нмоль/ хв·мл	8,67±0,48	7,59±0,28
Аденозиндезаміназа, нмоль/ хв·мл	42,6±3,45	53,8±4,81
Фракція тромбоцитів		
Апіраза, нмоль/хв. на 1 мг протеїну	5,25±0,24	4,10±0,29*
5'-Нуклеотидаза, нмоль/хв. на 1 мг протеїну	2,19±0,13	1,78±0,11*
Аденозиндезаміназа, нмоль/хв. на 1 мг протеїну	12,9±0,77	14,8±0,68
РGH-синтаза, мкмоль/хв на 1 мг протеїну	9,89±0,36	12,7±0,83*

Примітки: * - p<0,05 – відносно групи контролю

При хронічній гіперцистеїнемії виявлялись ознаки порушення процесів метилювання – знизився (на 12,5%) вміст фосфатидилхоліну, підвищився (на 33,6%) вміст фосфатидилетаноламіну в плазмі крові, та зменшилось (на 33,5%) співвідношення «фосфатидилхолін / фосфатидилетаноламін». Механізми, на яких ґрунтується розвиток гіпометилювання при гіперцистеїнемії, невідомі і потребують окремих досліджень. У той же час на прикладі гіпергомоцистеїнемії доведено, що порушення процесів метилювання відіграють важливу роль у пато-

генезі ендотеліальної дисфункції та розладів у системі гемостазу [5].

Оскільки один із механізмів протромбогенної дії гіпергомоцистеїнемії реалізується через порушення активності ензимів нуклеотидного обміну [2], ми дослідили вплив гіперцистеїнемії на активність апірази, 5'- нуклеотидази та аденозиндезамінази в плазмі крові та фракції тромбоцитів шурів. Як відомо, здатність зазначених ензимів регулювати активаційні процеси в тромбоцитах реалізується через зміну екстрацелюлярних пулів проагрегантів АДФ та анти-

агреганту аденозину: апіраза гідролізує АДФ до АМФ, 5'-нуклеотидаза перетворює АМФ до аденозину, а аденозиндезаміназа забезпечує деградацію аденозину з вивільненням аміаку. Швидкість деградації АДФ та аденозину ектоензимами тромбоцитів та циркулюючими нуклеотидазами плазми крові значною мірою визначає функціональний стан тромбоцитів [2]. З'ясувалось, що в умовах гіперцистеїнемії у фракції тромбоцитів зменшувалась (на 21,9 та 18,7%) активність апірази та 5'- нуклеотидази, на рівні тенденції ($p < 0,1$) зростала активність аденозиндезамінази. Аналогічно змінювалась і активність циркулюючих ферментів нуклеотидного обміну в плазмі крові. Індуковані гіперцистеїнемією порушення активності апірази, 5'-нуклеотидази та аденозиндезамінази можуть підвищити чутливість тромбоцитів до дії стимуляторів та зумовити розвиток їхньої гіперреактивності.

Отже, ми з'ясували, що хронічна гіпергомоцистеїнемія асоціюється з розвитком оксидативного стресу, дисбалансом у системі «проагреганти / антиагреганти» та гіпометилюванням. На наступному етапі роботи ми оцінили, як тривале підвищення вмісту цистеїну в плазмі крові та індуковані ним метаболічні порушення відобразяться на системі гемостазу.

Встановлено, що на тлі хронічного надлишку цистеїну в плазмі крові виникали значні зміни морфофункціональних характеристик тромбоцитів (табл.2). По-перше, у тварин з гіперцистеїнемією реєструвалось достовірне підвищення показників MPV (на 6,8%), PCT (на 5,6%) та PDW (на 7,8%), що вказує на збільшення популяції тромбоцитів з великими розмірами та зростання в крові загальної маси цих клітин. Оскільки розмір тромбоцитів детермінується на етапі тромбоцитопоезу [2], виявлені зміни свідчать про те, що токсичний вплив гіперцистеїнемії на кров'яні пластинки реалізується щонайменш на рівні мегакаріоцитів у кістковому мозку. Ймовірним поясненням здатності гіперцистеїнемії впливати на процеси тромбоцитопоезу є порушення процесів метилювання і, як наслідок, дестабілізація геному та порушення біосинтезу білків та інших сполук. Зауважимо, що збільшення MPV розцінюється як один із факторів ризику інфаркта міокарду та інсульту [2].

По-друге, за умов гіперцистеїнемії підвищувалась чутливість тромбоцитів до АДФ-стимуляції. Так, якщо у тварин контрольної групи агрегація тромбоцитів у відповідь на низьку концентрацію АДФ (2,5 мкМ) виникала лише у 40% тварин і мала зворотний характер (з

деагрегацією), то у 50% тварин з гіперцистеїнемією у відповідь на цю концентрацію індуктора виникала незворотна агрегація тромбоцитів. Кінцева концентрація АДФ, яка індукувала незворотну агрегацію тромбоцитів у 100% тварин, у контрольній групі становила 10 мкМ, а в групі щурів з гіперцистеїнемією – 5 мкМ. Ступінь та швидкість агрегації тромбоцитів, індукованої 2,5 та 5 мкМ АДФ, при гіперцистеїнемії за середніми величинами збільшились в 4,3-4,5 та 1,2-1,3 рази, відповідно. Це також свідчить про підвищення чутливості тромбоцитів до АДФ-стимуляції за тривалого надлишку цистеїну в крові і відповідає змінам в активності ферментів, які регулюють продукцію про- та антиагрегантів.

З'ясувалось, що хронічна гіперцистеїнемія порушує динамічну рівновагу між системами зсідання / протизсідання крові та фібринолізу. Про це свідчать ознаки активації процесів гемокоагуляції та розвитку тромбінемії: достовірне скорочення (на 9,0 та 11,9%) часу зсідання крові в тестах ПЧ та АЧТЧ, поява у плазмі крові РФМК та функціонально неактивних форм протромбіну, зниження (на 10,6 та 11,3%) активності фізіологічних антикоагулянтів антитромбіну III та протейну С. За хронічної гіперцистеїнемії зменшувався і фібринолітичний потенціал плазми крові, на що вказує подовження (на 15,5%) часу лізису еуглобулінів та збільшення (на 43,2%) вмісту антигену ПАІ-1.

Кореляційний аналіз показав, що за умов гіперцистеїнемії зв'язки показників системи гемостазу більшою мірою встановлювались не з рівнем цистеїну в плазмі крові, а зі співвідношенням «загальний цистеїн / гідроген сульфід». При цьому найбільш сильно з цим показником корелювали ступінь агрегації тромбоцитів ($r=0,76$), активність ектоапірази ($r=-0,69$) та PGN-синтази ($r=0,77$) тромбоцитів, що підтверджує більшу чутливість тромбоцитарної ланки системи гемостазу до дисбалансу в обміні сірковмісних амінокислот.

Таким чином, хронічна гіперцистеїнемія викликає комплекс порушень у системі гемостазу щурів, який переконливо свідчить про формування тромбофілії. Механізми протромбогенної дії гіперцистеїнемії ґрунтуються на розвитку оксидативного стресу, дисбалансі в системі «проагреганти / антиагреганти» та порушенні процесів метилювання. Найбільш чутливою до негативного впливу гіперцистеїнемії виявилась тромбоцитарна ланка системи гемостазу, активаційні процеси в якій потенціують збільшення активності PGN-синтази та змен-

шення активності ензимів нуклеотидного обміну – апірази та 5'-нуклеотидази. Цілком очевидно, що вплив гіперцистеїнемії на систему гемостазу не обмежується вищезазначеними механізмами. Тому перспективним напрямком подальших

досліджень є вивчення молекулярних механізмів впливу цистеїну та його похідних на систему гемостазу та розробка підходів до корекції тромбофілій, асоційованих з гіперцистеїнемією.

Таблиця 2

Вплив хронічної гіперцистеїнемії на стан тромбоцитарної ланки та показники систем зсідання, протизсідання крові і фібринолізу у щурів (M±m)

Показник	Групи щурів		
	контроль, n=10	гіперцистеїнемія, n=10	
Морфологічні показники тромбоцитів			
Кількість тромбоцитів, $\times 10^9/\text{л}$	455±7,04	448±5,37	
MPV, фл	6,79±0,07	7,25±0,07*	
PCT, %	0,309±0,004	0,325±0,007*	
PDW, %	9,28±0,05	10,2±0,17*	
Показники агрегації тромбоцитів			
Індуктор АДФ 2,5 мкМ	Ступінь, %	3,05±1,27	13,8±0,97*
	Швидкість, % за 1 хв.	3,29±1,37	14,2±0,91*
	Час, с	53,1±21,9	296±23,5*
Індуктор АДФР 5 мкМ	Ступінь, %	23,7±1,50	31,8±1,34*
	Швидкість, % за 1 хв.	24,4±1,55	30,3±1,20*
	Час, с	342±20	391±17
Показники системи гемостазу та фібринолізу			
ПЧ, с	17,9±0,29	16,3±0,31*	
АЧТЧ, с	35,4±0,60	31,2±0,79*	
ТЧ, с	10,4±0,35	9,45±0,33	
ПТІ, %	100±1,45	110±2,38*	
ЕІ, %	101±0,46	117±2,93*	
Фібриноген, г/л	2,84±0,12	2,97±0,10	
РФМК, мг/л	0	29,5±3,53*	
Антитромбін ІІІ, %	103±1,27	92,1±1,04*	
Протеїн С, %	101±0,93	89,6±2,03*	
Час лізису еуглобулінів, хв	110±2,36	127±4,10*	
ПАІ-1, нг/мл	1,52±0,16	2,18±0,12*	

Примітки: * - p<0,05 – відносно групи контролю

ВИСНОВКИ

1. Введення L-цистеїну в дозі 250 мг/кг маси тіла протягом 28 діб викликає підвищення вмісту цистеїну в плазмі крові щурів на 36%. Хронічна гіперцистеїнемія спричиняє розвиток оксидативного стресу, порушення процесів метилювання, зниження рівня гідроген сульфідів та стабільних метаболітів оксиду азоту в плазмі крові, а також індукує підвищення активності РGN-синтази та зменшення активності апірази та 5'-нуклеотидази в тромбоцитах.

2. Хронічна гіперцистеїнемія викликає зміни

морфологічних показників тромбоцитів (зростання MPV, PDW та тромбокрити), а також значно посилює чутливість тромбоцитів до дії індуктору агрегації АДФ.

3. За хронічної гіперцистеїнемії порушується динамічна рівновага в системі гемостазу та фібринолізу, що проявляється активацією коагуляційної ланки, розвитком тромбінемії, зменшенням активності фізіологічних антикоагулянтів антитромбіну ІІІ та протеїну С, збільшенням часу лізису еуглобулінів та підвищенням вмісту антигену ПАІ-1 у плазмі крові.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Використання екамуліну – активатору протромбіну із отрути ефі багатолускової – в клінічній лабораторній діагностиці / Д.С. Корольова, Р.П. Виноградова, Т.М. Чернищенко, Т.М. Платонова // Лабораторна діагностика. - 2006. - Т. 37, №3 - С. 18-22.
2. Заїчко Н.В. Асоціація середнього об'єму тромбоцитів з рівнем гомоцистеїну та гідроген сульфїду в крові шурів з гіпергомоцистеїнемією // Медична хімія. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 54–58.
3. Заїчко Н.В. Вплив тіолактону гомоцистеїну, цистеїну та гідроген сульфїду на систему гемостазу кролів // Медична хімія.- 2009.- Т.11, №2.- С. 51-56.
4. Мевх А.Т., Басевич В.В., Варфоломеев С.Д. Изучение эндопероксидпростагландинсинтезы микросомной фракции тромбоцитов человека // Биохимия. - 1982. - Т.47, №10. - С.1635-1639.
5. Патогенетичні аспекти гіпергомоцистеїнемії та перспективи створення лікарських засобів для лікування патології, асоційованої з порушеннями обміну гомоцистеїну / О.О. Пентюк, М. Б. Луцюк, Н. В. Заїчко [та ін.] // Biomedical Biosocial Anthropology. – 2008. - N10. – С.297-303.
6. Blood glutathione and cysteine changes in cardiovascular disease / B. J. Mills, M. M. Weiss, C. A. Lang [et al.] // J. Lab. Clin. Med. - 2000. - Vol.135, N5.- P.396-401.
7. Lowicka E. Hydrogen sulfide (H₂S) - the third gas of interest for pharmacologists / E. Lowicka, J. Beltowski // Pharmacol. Rep. - 2007. - Vol.59, N1. - P.4-24.
8. The role of cysteine and homocysteine in venous and arterial thrombotic disease / R. Marcucci, T. Brunelli, B. Giusti [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. - 2001. - Vol.116, N1. - P.56-60.



УДК 616.419:616.155.392-07-036.1:66.095.12:577.112

*І.В. Машейко,
О.З. Бразалук*

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ ТА ФУКОЗИЛЬОВАНOSTI АЛЬФА-1-КИСЛОГО ГЛІКОПРОТЕЇНУ ПРИ ХРОНІЧНИХ МІЄЛОЛЕЙКОЗАХ

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

Ключові слова: α_1 -кислий глікопротеїн, фукозилізованість, еритремія, хронічний мієлоїдний лейкоз, сублейкемічний мієлоз, лектин-ферментний аналіз
Key words: α_1 -acid glycoprotein, fucosylation, erythremia, myeloma, subleukemic myelosis, lectin enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

Резюме. Проведено исследование содержания и степени афинности фукозоспецифических лектинов AAL, LCA и LABA к углеводным детерминантам α_1 -кислого гликопротеина плазмы крови при хронических миелолейкозах (эритремия, миеломная болезнь и сублейкемический миелоз). Установлено, что при эритремии и миеломной болезни происходит достоверное снижение концентрации и степени фукозилірованности АГП по сравнению с нормой за счёт коровой и терминальной фукозы, а при сублейкемическом миелозе, напротив, наблюдается увеличение содержания терминальной фукозы, что может свидетельствовать о постепенной миелоидной метаплазии костного мозга и паренхиматозных органов.

Summary. The plasma concentration and the degree of affinity of α_1 -acid glycoprotein to fucose-specific lectins AAL, LCA and LABA in proliferative blood diseases (erythremia, myeloma and subleukemic myelosis) were investigated. It was established that in erythremia and myeloma disease a reliable decrease of plasma level and fucosylation of α_1 -acid as compared to norm due to core and terminal fucose content takes place, and by contrast, in subleukemic myelosis increase of terminal fucose content occurs; it may testify to a gradual myeloid metaplasia of the bone marrow and parenchymal organs.

Блок гострої фази α_1 -кислий глікопротеїн (АГП, орозомукоїд) є одним із найбільш гетерогенних глікопротеїнів плазми крові з моле-

кулярною масою від 35-37 kDa до 41-43 kDa, що залежить від структури вуглеводного компоненту та місця синтезу [5,9]. Єдиний поліпеп-

тидний ланцюг АГП складається із 183 амінокислот та стабілізований двома дисульфідними зв'язками між залишками цистеїну (CYS⁵—CYS¹⁴⁷ та CYS⁷²—CYS¹⁶⁴) [14]. Структурно-функціональною особливістю АГП є значний ступінь глікозильованості — п'ять N-гліканів комплексного типу, що приєднані до залишків аспарагіну та складають 41-45% від загальної молекулярної маси [9]. АГП властивий від'ємний заряд (pI=2,8-3,8), зумовлений значним вмістом сіалових кислот (≈12%) [5,15]. У крові орозомукоїд присутній у вигляді декількох молекулярних форм, ідентичних за первинною послідовністю поліпептидного ланцюга, але різних за складом вуглеводних радикалів і, відповідно, за біологічною активністю [4].

АГП синтезується переважно у печінці, в осередках пухлинного росту [11], а також мієлоцитами та поліморфноядерними нейтрофілами [10]. Посттрансляційні модифікації вуглеводної частини залежать від місця синтезу та характеру патологічного процесу і зумовлюють гетерогенність глікозилювання АГП. Так, орозомукоїд, що секретується активованими нейтрофілами, має більшу молекулярну масу за рахунок підвищення фукозильованості гліканів та наявності полілактозамінних залишків [13]. У нормі вуглеводні детермінанти АГП містять бі-, три- та тетраантенні N-глікани. При новоутвореннях відбувається підвищення експресії 1,4- та 1,6-розгалужених три- та тетраантенних структур [8].

Таким чином, концентрація і співвідношення глікоформ АГП, що циркулюють у крові, залежить від джерел його синтезу та у певній мірі відображає характер патологічного процесу.

Метою даної роботи було дослідження змін

концентрації та фукозильованості α₁-кислого глікопротеїну при хронічних мієлолейкозах (еритремія, хронічний мієлоїдний лейкоз та сублейкемічний мієлоз).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Загалом обстежено 27 хворих із хронічними мієлолейкозами. Клінічне обстеження пацієнтів проводили у відповідності до стандартів медичної допомоги в умовах спеціалізованого стаціонару — гематологічного відділення комунального закладу "Міська багатопрофільна клінічна лікарня №4", м. Дніпропетровськ. Обстежені хворі були розподілені на такі групи: 1 - поліцитемія (еритремія) (n=16), 2 - хронічний мієлоїдний лейкоз (мієломна хвороба) (n=14), 3 - сублейкемічний мієлоз (n=18). До групи контролю ввійшли 22 здорові донори (група 4).

Концентрацію АГП визначали методом імунодоту з використанням поліклональних специфічних антитіл (Lifespan Bioscience, USA) та подальшою обробкою отриманих даних за допомогою програми GelProAnalyser.0.32. Характер фукозильованості вуглеводних детермінант АГП досліджували лектин-ферментним аналізом, використовуючи фукозоспецифічні лектини (табл.): алеврії оранжевої (Aleuria aurantia lectin, AAL), сочевиці (Lens culinaris agglutinin, LCA) та кори золотого дощу (Laburnum anagyroides bark agglutinin, LABA), що були кон'юговані з пероксидазою хрому в нашій лабораторії за методикою Nakane у модифікації Луцика [2]. Ступінь взаємодії фукозоспецифічних лектинів з вуглеводними детермінантами АГП оцінювали як відсоток зв'язування відповідного лектину відносно норми у перерахунку на концентрацію даного глікопротеїну.

Характеристика фукозоспецифічних лектинів AAL, LCA та LABA (за Антонюк В.О. [1])

Назва лектина	Моносахаридна специфічність	Олігосахаридна специфічність
Лектин насіння сочевиці (<i>Lens culinaris agglutinin, LCA</i>)	L-фукоза (α ₁₋₆) триманозид Man(α ₁₋₃)-Man(β ₁₋₄)- Man(α ₁₋₆)	Gal(β ₁₋₄)-GlcNAc(β ₁₋₂)-Man(α ₁₋₃) Fuc(α ₁₋₆) Man(β ₁₋₄)-GlcNAc(β ₁₋₄)-GlcNAc-R Gal(β ₁₋₄)-GlcNAc(β ₁₋₂)-Man(α ₁₋₆)
Лектин алеврії оранжевої (<i>Aleuria aurantia lectin, AAL</i>)	L-фукоза (α ₁₋₃) L-фукоза (α ₁₋₆)	Gal(β ₁₋₄)-Fuc(α ₁₋₃)-Gal(β ₁₋₄)-Glc GlcNAc(β ₁₋₄)-Fuc(α ₁₋₆)-GlcNAc
Лектин кори золотого дощу (<i>Laburnum anagyroides bark agglutinin, LABA</i>)	термінальні залишки L-фукози (α ₁₋₂)	Fuc(α ₁₋₂)-Gal(β ₁₋₄)-GlcNAc(β ₁₋₃) Gal(β ₁₋₃)-GalNAc-R Fuc(α ₁₋₂)-Gal(β ₁₋₄)-GlcNAc(β ₁₋₆)

Всі обстежені давали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Статистична обробка даних виконана за допомогою пакета програм "Статистика 6.0". Достовірність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При мієломній хворобі та еритремії було встановлено достовірне зниження концентрації АГП плазми крові у порівнянні з нормою. Навпаки, при сублейкемічному мієлозі концентрація АГП перебуває у межах норми (рис. 1.).

Ступінь взаємодії фукозоспецифічних лектинів з N-гліканами АГП залежав від типу патології та афінності відповідного лектину. Так, при сублейкемічному мієлозі ступінь взаємодії з AAL практично не змінювався, але знижувався при еритремії та мієломній хворобі на 22,19% та 28,97% відповідно. Також для сублейкемічного мієлозу характерним було посилення взаємодії з фукозоспецифічними лектинами LCA та LАВА (на 19,09% та 15,03%) порівняно з нормою.

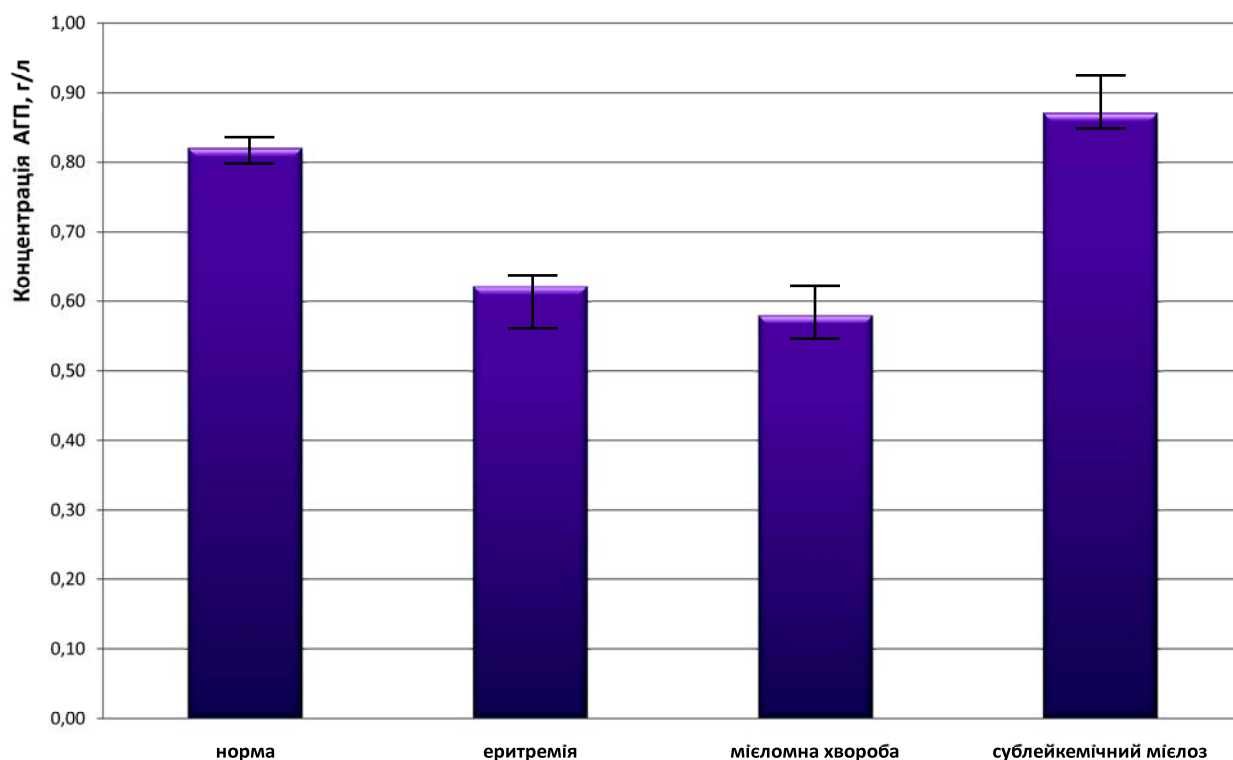


Рис. 1. Концентрація АГП у плазмі крові при хронічних мієлолейкозах

Дещо інша картина спостерігалась у першій та другій групах. Так, у хворих на еритремію ступінь взаємодії з LCA та LАВА знижувався на 21,51% та 27,92%, при мієломній хворобі — знижувався на 25,85% та 29,73% відповідно (рис. 2.).

Таким чином, при еритремії та мієломній хворобі профілі фукозильованості за лектинами AAL, LCA та LАВА подібні.

Молекула АГП містить п'ять сайтів приєднання N-гліканів комплексного типу, що становлять до 45% від загальної молекулярної маси й зумовлюють його біологічну активність. Відомо, що характер глікозильованості α 1-кислого глікопротеїну залежить від видової приналежності, місця синтезу та фізіологічного стану організму.

Для дослідження ступеня фукозильованості АГП при мієлопроліферативних захворюваннях крові було обрано найбільш інформативні фукозоспецифічні лектини: AAL, LCA та LАВА.

Згідно з отриманими даними, можна зробити висновок, що при еритремії та мієломній хворобі вміст та ступінь фукозильованості АГП значно знижується, що є характерним для даної патології.

Порівнюючи ступінь зв'язування АГП з лектинами LCA та AAL, ми виявили, що лектин сочевиці мав більшу афінність до АГП. Це явище можна пояснити тим, що лектин сочевиці має два сайти зв'язування з N-гліканами — з коровим триманозидом та з коровою α ₁₋₆ фукозою [12], а лектин алеврії оранжевої має специфічність тільки до фукози в положенні α ₁₋₆ та α ₁₋₃. Згідно

з літературними джерелами (Matsumura K., 2007), збільшення вмісту корової $\alpha_{1\rightarrow6}$ фукози

пов'язане із підвищенням активності фукозилтрансферази VIII при малігнізації [7].

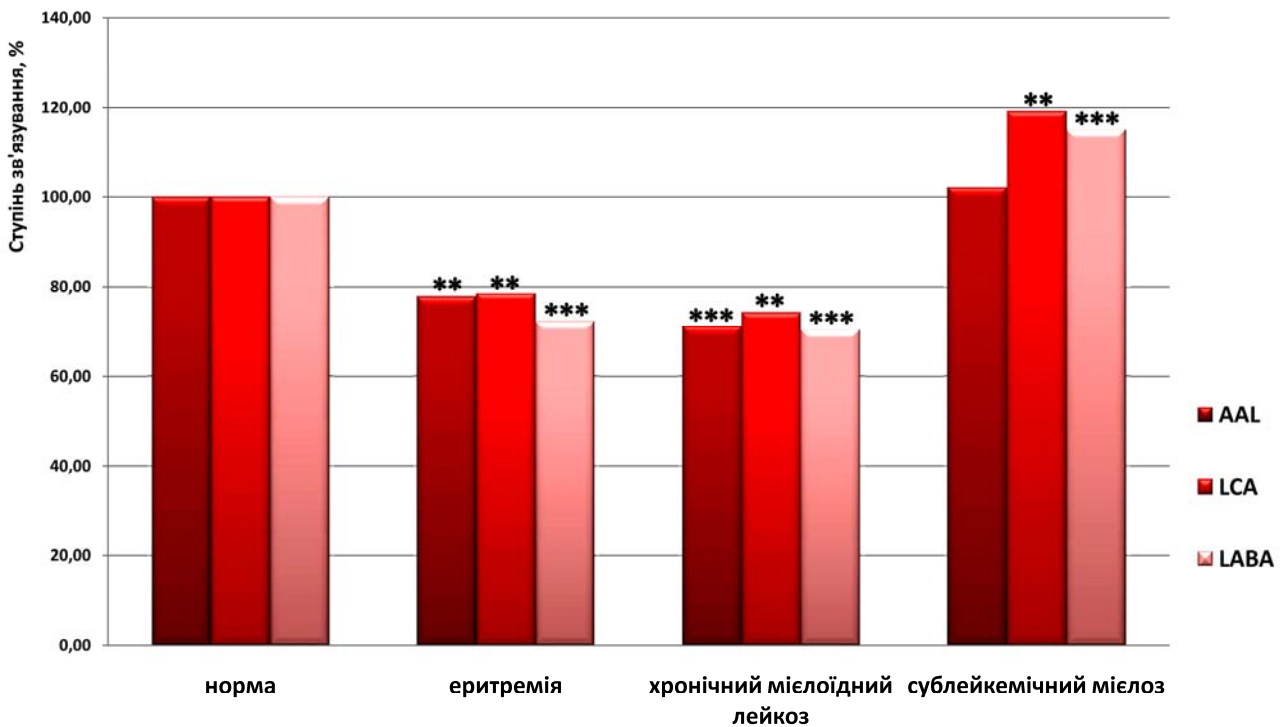


Рис. 2. Ступінь взаємодії АГП з фукозоспецифічними лектинами при хронічних мієлолейкозах

Примітка: *** $p < 0,001$ ** $p < 0,01$ * $p < 0,05$ – достовірна різниця у порівнянні з показниками контрольної групи

Дослідженнями взаємодії LABA, який специфічно реагує з термінальною $\alpha_{1\rightarrow2}$ фукозою, було виявлено зниження ступеня зв'язування даного лектину з АГП при еритремії та мієломній хворобі й підвищення при сублейкемічному мієлозі. Виходячи з цього, є підстави стверджувати про зміну активності відповідної фукозилтрансферази при хронічних мієлолейкозах. Слід зазначити, що поява у складі вуглеводних детермінант Н- та Льюїс антигенів (Le^b та Le^y), які містять термінальну $\alpha_{1\rightarrow2}$ фукозу, свідчить про несприятливий клінічний прогноз при онкопатології [6].

Зважаючи на специфічність використаних лектинів (таб. 1), для встановлення характеру фукозилуваності АГП найбільш інформативним є аналіз його взаємодії з ААЛ та LABA. Так, при еритремії та мієломній хворобі рівень термінальної, $\alpha_{1\rightarrow6}$, $\alpha_{1\rightarrow3}$ та корової фукози N-гліканів АГП знижується. Навпаки, при сублейкемічному мієлозі вміст термінальної та корової фукози збільшується, а рівень фукози, розташованої у положенні $\alpha_{1\rightarrow6}$ та $\alpha_{1\rightarrow3}$, знаходиться в межах норми.

Еритремія та мієломна хвороба – доброякісні

пухлини крові з тривалим перебігом. На відміну від них, сублейкемічний мієлоз відноситься до лейкозів, що характеризуються підвищеною поліморфно-клітинною мієлопроліферацією за типом панмієлозу, який супроводжується прогресуючим мієлофіброзом та остеомієлосклерозом з мієлоїдною метаплазією кісткового мозку та паренхіматозних органів [3]. Незважаючи на те, що еритремія, хронічний мієлоїдний лейкоз та сублейкемічний мієлоз є доброякісними пухлинами, профілі взаємодії фукозоспецифічних лектинів з орозомукоїдом за даної патології різняться. Таким чином, ми дійшли висновку, що зміни у N-гліканах АГП подібні при еритремії та хронічному мієлоїдному лейкозі. Грунтуючись на отриманих даних, можна зробити висновок, що зниження фукозилуваності олігосахаридного компоненту АГП є характерною рисою доброякісних мієлолейкозів. У свою чергу, підвищення експресії термінальних залишків $\alpha_{1\rightarrow2}$ та корової фукози може свідчити про прогресуючу мієлоїдну метаплазію кісткового мозку та паренхіматозних органів при сублейкемічному мієлозі. Таким чином, урахування даних показників може бути використано як додатковий інформа-

ційний критерій у диференціальній діагностиці хронічних мієлолейкозів.

ВИСНОВКИ

1. Концентрація АГП у плазмі крові знижується при еритремії та хронічному мієлоїдному лейкозі.

2. Підвищення експресії термінальної $\alpha 1 \rightarrow 2$ та корової фукози на N-гліканах АГП є корисним показником мієлоїдної метаплазії кісткового мозку та паренхіматозних органів.

3. Профілі фукозилізованості гліканів АГП подібні при еритремії та хронічному мієлоїдному лейкозі.

4. Визначення ступеня зв'язування вуглеводних детермінант АГП з лектинами алеврії оранжевої, сочевиці та кори золотого дощу може бути використано як додатковий інформаційний критерій у диференціальній діагностиці хронічних мієлолейкозів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антонюк В.О. Лектини та їх сировинні джерела. – Львів: Кальварія, 2005.- 554с.

2. Луцик М.Д., Детюк Е.С., Луцик Н.Д. Лектини в гистохимії / Под ред. Е.Н. Панасюка. - Львов: Вища школа, 1989.- 144 с.

3. Особенности структурной организации костного мозга при различных стадиях миелофиброза с миелоидной метаплазией / Кабаченко И.Н., Бебешко В.Г., Грабовой А.Н. [и др.] // Вісник морфології.- 2005.- №2.- С. 164-168.

4. Роль углеводной части $\alpha 1$ -кислого гликопротеина в структурной организации его полипептидной цепи. Исследование методами спектроскопии кругового дихроизма и комбинационного рассеяния / Олейников В.А., Ковнер М.А., Куделина И.А. [и др.] // II съезд биофизиков России. Раздел 1: Структура и динамика белков и их комплексов.- 1999.

5. $\alpha 1$ -Acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties / Hoche-pied T., Berger F, Baumann H, Libert C.// Cytokine Growth Factor Reviews. - 2003. – Vol.11. – P.25-34.

6. Becker D., Lowe J. Fucose: biosynthesis and biological function in mammals // Glycobiology.- 2003.- Vol.13, N 7.- P. 41-53.

7. Carbohydrate binding specificity of a fucose-specific lectin from *Aspergillus oryzae*: a novel probe for core fucose / Matsumura K., Higashida K., Ishida H. [et al.] // J. Biol. Chem.- 2007.- Vol.282, N 21.- P. 15700-15708.

8. Dennis J.W., Granovsky M., Warren C.E. Glycoprotein glycosylation and cancer progression // Biochimica Biophysica Acta.- 1999.- Vol.1473.- P. 21-34.

9. Glycosylation of $\alpha 1$ -Acid Glycoprotein (Oro-

somucoid) in Health and Disease: Occurrence, Regulation and Possible Functional Implications / Van Dijk Willem, Brinkman-Van der Linden, Els C.M. [et al.] // Trends in Glycoscience and Glycotechnology.- 1998.- Vol.10, №53.- P.235-245.

10. Highly glycosylated $\alpha 1$ -acid glycoprotein is synthesized in myelocytes, stored in secondary granules, and released by activated neutrophils / Kim Theilgaard-Monch, Lars C. Jacobsen, Thomas Rasmussen [et al.] // J. Leukocyte Biology.- 2005.- Vol.78.- P. 462-470.

11. Fournier T., Medjoubi N., Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein // Biochim. Biophys. Acta.- 2000.- Vol.1482.- P.157-171.

12. Improvement of the lectin-antibody enzyme immunoassay of the α -fetoprotein carbohydrate chain for automation with the enzyme immunoassay robot / Tamano K., Sugiura M., Natsuki J. [et al.] // Biosci. Biotechnol. Biochem.- 2005.- Vol.69, N 8.- P. 1616-1619.

13. Poland D.C. Neutrophils synthesize and can release a specifically fucosylated glycoform of alpha-1-acid glycoprotein which is a very potent inhibitor of the classical route of complement. Tissue specific fucosylation of alpha-1-acid glycoprotein and its potency to inhibit the classical route of complement // Amsterdam: PhD thesis, Vrije Universiteit, 2002.- P. 71-88.

14. Structure of human $\alpha 1$ -acid glycoprotein and its high-affinity binding site / Kopecky V., Ettrich R, Hofbauerov K., Baumruka V. // Biochemical and Biophysical Research Communications.- 2003.- Vol.300.- P. 41-46.

15. Zsilaa F., Iwao Y. The drug binding site of human $\alpha 1$ -acid glycoprotein: Insight from induced circular dichroism and electronic absorption spectra // Biochimica Biophysica Acta.- 2007.- Vol.1770.- P. 797-809.



УДК: 616.12-008.331.1-02:616.154:577.112.386

**В.А. Візір,
В.В. Буряк,
Є.І. Попльонкін**

ВЕЛИЧИНА ОБ'ЄМНОГО МОЗКОВОГО КРОВОТОКУ ТА РІВЕНЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ ПЛАЗМИ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

*Запорізький державний медичний університет
кафедра внутрішніх хвороб 2
(зав. – д.мед.н., проф. В.А. Візір)*

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, брахіоцефальні артерії, стенози артерій, мозкова гемодинаміка, гомоцистеїн, гіпергомоцистеїнемія

Key words: arterial hypertension, brachiocephal arteries, arterial stenosis, cerebral blood flow, homocysteine, hyperhomocysteinemia

Резюме. *Обследовано 53 пациента с артериальной гипертензией (АГ) и 15 практически здоровых лиц. Все пациенты были распределены на две группы. В состав первой группы были включены больные гипертонической болезнью II ст., вторую - составили пациенты с АГ, ассоциированной с окклюзионно-стенотическими поражениями брахиоцефальных артерий (ОСП БЦА). Всем пациентам была проведена дуплексная цветная импульсно-волновая доплерография БЦА по общепринятой методике. Уровень гомоцистеина (ГЦ) в плазме крови определялся иммуноферментным методом. Полученные данные свидетельствуют о негативной роли ГЦ в интенсификации процессов ремоделирования артерий у пациентов с АГ, ассоциированной с ОСП БЦА вне зависимости от степени ее тяжести. Элевация плазменной концентрации ГЦ может быть рассмотрена в качестве одного из дополнительных факторов стратификации пациентов с АГ в группы высокого риска цереброваскулярных осложнений.*

Summary. *53 hypertension patients and 15 health volunteers were inspected. All patients were randomized into two groups. Into the first group patients with essential hypertension, into the second group patients with arterial hypertension associated with occlusive-stenotic lesion of brachiocephal arteries (OSL BCA) were included. Color duplex pulse-wave Doppler of brachiocephal arteries according to conventional methods was carried out. Homocysteine plasma level was examined by RIA. Analysis of the obtained outcomes testified to a negative role of homocysteine in vascular remodeling in hypertensive patients associated with OSL BCA. Elevation of homocysteine plasma level may be considered as an additional factor for stratification of hypertension patients into high risk groups of cerebrovascular complications.*

До цього часу патологія серцево-судинної системи залишається основною причиною захворюваності і смертності серед дорослого населення у всіх країнах світу. У зв'язку з цим продовжується активний пошук нових факторів ризику, ідентифікація яких дозволила б впливати на рівень кардіо- та цереброваскулярної смертності. Сьогодні не викликає сумнівів той факт, що в патогенезі судинних пошкоджень та атеросклерозу важливу роль відіграють циркулюючі в крові фактори запалення та прокоагулянти.

У 1969 р. К. McCully вперше, спостерігаючи дітей з високим (понад 100 мкмоль/л) рівнем гомоцистеїну (ГЦ) крові, відзначив раннє виникнення тяжких форм ураження периферичних артерій. Виходячи з цього, було зроблено припущення про те, що високий рівень гомоцистеїнемії (гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ)) являє собою фактор ризику розвитку як атеросклеротичного, так і тромбогенного ураження судин.

ГЦ – це сірковмісна амінокислота, яка утворюється в процесі гідролізу S-аденозилгомоцистеїну, що є продуктом метаболізму метіоніну та цистеїну, безпосередньо потрапляючих до організму у складі білка з їжею.

Останніми роками з'явилися численні дані, що вказують на ГЦ як незалежний модифікований фактор ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) [10,11,14,16]. ГЦ у плазмі підлягає окисненню, у процесі якого утворюються вільні радикали, токсичні для клітин ендотелію, ініціюючи тим самим структурно-функціональні зміни судин. Наслідком пошкодження ендотеліального шару артерій є проліферація гладком'язових клітин, а також стимуляція тромбоцитів, лейкоцитів та активація коагуляційного каскаду [2,10,17]. Процес окиснення ГЦ сприяє й окисненню ліпопротеїдів низької щільності, що стимулює процеси атерогенезу [9]. У зв'язку з

цим останніми роками активно вивчаються метаболізм ГЦ та чинники, що впливають на нього.

Існують роботи, в яких надані дані щодо вивчення взаємовідносин вмісту ГЦ з іншими факторами ризику розвитку атеросклеротичного процесу, наприклад, артеріальною гіпертензією (АГ) [1,6]. При цьому ГЦ розглядається як можливий модулятор атеросклеротичного ураження артерій, який реалізує даний ефект через безпосередні механізми, що беруть участь у процесах розвитку і становлення АГ [13]. Дане спостереження підтверджується роботами, в яких встановлені тісні кореляційні взаємозв'язки між концентрацією ГЦ плазми крові та систолічним артеріальним тиском (САТ) [8,15].

Встановлено, що погіршення цереброваскулярної реактивності та зниження об'ємної мозкової перфузії у пацієнтів з АГ є валідними предикторами цереброваскулярних катастроф [7]. При цьому в основі порушень ауторегуляції мозкового кровотоку при АГ можуть мати місце опосередковані механічними, нейрогуморальними, імунологічними і ліпідними впливами дисфункція ендотелію, процеси ремоделювання та оклюзивно-стенотичні ураження брахіоцефальних артерій (ОСУ БЦА). У дослідженнях на тваринах було продемонстровано посилення гіперплазії неоінтими після пошкодження судини на фоні ГЦ [4,5].

За даними низки авторів, ГЦ є незалежним маркером високої смертності від ССЗ разом з САТ та рівнем С-реактивного протеїну [12].

Беручи до уваги несприятливий епідеміологічний прогноз щодо ССЗ, актуальною залишається проблема, присвячена вивченню та пошуку нових факторів їх виникнення та прогресування. Враховуючи можливу етіопатогенетичну роль ГЦ відносно низки вищевказаних захворювань, у тому числі і АГ, певний інтерес становить питання щодо встановлення їх взаємозв'язку із структурними змінами екстракраніальних артерій та варіантами порушення брахіоцефального кровотоку.

Метою даного дослідження є вивчення взаємозв'язку між станом мозкової гемодинаміки та плазмовим рівнем ГЦ у пацієнтів з АГ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під нашим спостереженням знаходилося 53 пацієнти з АГ та 15 практично здорових осіб у віці 34-67 років. Критеріями включення хворих у групу спостереження були верифікація АГ, вік хворих більше 18 років, письмова добровільна згода щодо участі у дослідженні. Як критерії

виключення були використані гострі порушення мозкового кровообігу та синкопальні стани протягом 12 місяців до рандомізації, мозковий інсульт або мозкові крововиливи в анамнезі, перенесений Q-інфаркт міокарда, маніфестна серцева недостатність, атріовентрикулярна блокада II-III ступеня, фібриляція передсердь, вагітність та період лактації.

Відібрані згідно з критеріями включення/виключення хворі були розподілені на дві групи. До складу першої групи (n=26) були включені хворі на гіпертонічну хворобу (ГХ) II ст., другої (n=27) - пацієнти з АГ, асоційованою з документованим асимптоматичним стенозом (атерома) БЦА.

Усім хворим була проведена дуплексна кольорова імпульсно-хвильова доплерографія БЦА за допомогою апарату SONOLINE Versa Plus (SIEMENS, Німеччина). Верифікація й вимірювання структурних характеристик та потоків крові в сонних артеріях (СА) були проведені відповідно до рекомендацій De Bray J.M. і Glatt B. [3]. Після обробки кривих не менш ніж у трьох кардіоциклах розраховували об'ємну швидкість (FV) кровотоку. Сумарна об'ємна швидкість кровотоку (ΣFV) розраховувалася шляхом складання FV у внутрішній сонній (BCA) та хребцевій (XA) артеріях. Розрахунок величини стенозу СА здійснювався відповідно до критеріїв NASCET. Усім пацієнтам одноразово проводилося визначення вмісту ГЦ плазми крові, забраної з вени натщесерце, на основі вимірювання оптичної щільності досліджуваних зразків з використанням фотометра «Digiscan» та реактивів фірми «Axis-Shield Diagnostics».

Отримані дані обробляли за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми SPSS для Windows'98 за допомогою критерію Р Вілкоксона.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих результатів показав, що у всіх пацієнтів з АГ середні значення ΣFV та FV у BCA та XA були достовірно нижче ($P<0,05$), ніж у здорових осіб (табл. 1). Це асоціювалося з прогресуючим збільшенням плазмової концентрації ГЦ, що достовірно перевищує контрольний рівень в обох групах порівняння ($p<0,05$).

У пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА, плазмовий рівень ГЦ істотно відрізнявся не тільки від рівня здорових осіб, але й достовірними були відмінності з групою хворих на ГХ ($p<0,05$).

Таблиця 1

Величина ΣFV та рівень ГЦ плазми крові здорових осіб та пацієнтів з АГ ($M \pm m$)

Показник	Здорові особи, n=15	ГХ, n=26	АГ, асоційована з ОСУ БЦА, n=27
FV ВСА, мл/хв	620±30,3	495,6±15,3*	428,1±10,7*#
FV ХА, мл/хв	200±12,3	172,4±10,2	130,6±9,2*#
ΣFV , мл/хв	820±37,0	767,0±16,2*	558,7±11,2*#
ГЦ, мкмоль/л	9,3±0,4	27,7±3,4*	65,4±3,5*#

Примітка: * - достовірність відмінностей ($P < 0,05$) між значеннями показників у пацієнтів з АГ та здорових осіб; # - достовірність відмінностей ($P < 0,05$) між значеннями показників у групах порівняння

У таблиці 2 наведені дані, що характеризують величину FV та рівень ГЦ плазми крові у пацієнтів з АГ в залежності від ступеня її тяжкості.

Звертає на себе увагу той факт, що збільшення ступеня тяжкості АГ у хворих на ГХ асоціюється з прогресуючим підвищенням FV у басейнах БЦА ($p < 0,05$), проте плазманий рівень ГЦ при цьому залишається фактично стабільною

величиною. Навпаки, у пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА, збільшення ступеня тяжкості АГ супроводжується достовірним зниженням як ΣFV , так і FV у ВСА та ХА ($p < 0,05$). Це асоціюється з прогресуючим підвищенням плазманий рівня ГЦ, що досягає достовірно найбільших значень у групі хворих з тяжкою АГ ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Стан FV та рівень ГЦ плазми крові у пацієнтів з АГ в залежності від ступеня тяжкості ($M \pm m$)

Показник	Тяжкість АГ		
	м'яка	помірна	тяжка
ГХ			
FV ВСА, мл/хв	480,1±11,6	502,6±9,0	533,1±7,7#!
FV ХА, мл/хв	139,6±6,2	154,1±5,3*	170,1±6,1#!
ΣFV , мл/хв	619,7±15,1	656,7±12,5*	703,2±12,4#!
ГЦ, мкмоль/л	25,3±2,1	26,1±2,5	31,7±2,9
АГ, асоційована з ОСУ БЦА			
FV ВСА, мл/хв	450,4±10,2	440,1±9,2	389,6±12,7#!
FV ХА, мл/хв	148,0±5,4	130,6±2,7*	117,8±5,3#!
ΣFV , мл/хв	598,4±11,8	570,7±10,1	507,4±15,0#!
ГЦ, мкмоль/л	47,6±4,5	57,2±4,3	91,3±11,4!

Примітки: * - достовірність відмінностей ($P < 0,05$) між значеннями показників у пацієнтів з м'якою та помірною АГ; # - достовірність відмінностей ($P < 0,05$) між значеннями показників у пацієнтів з помірною та тяжкою АГ, ! - достовірність відмінностей ($P < 0,05$) між значеннями показників у пацієнтів з м'якою та тяжкою АГ

Становить інтерес взаємозв'язок тяжкості стенотичних уражень БЦА, величини FV та плазманий концентрації ГЦ (табл. 3). Аналіз отриманих даних показав, що у пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА збільшення кількості стенотичних уражень БЦА асоціюється з достовірним зниженням ΣFV та статистично значущим підвищенням плазманий рівня ГЦ ($p < 0,001$).

Покроковий регресійний аналіз дозволив виявити наявність тісного взаємозв'язку між плазманий рівнем ГЦ та величиною артеріального тиску (АТ) ($r = 0,62$; $p < 0,02$), ΣFV ($r = -0,82$; $p < 0,05$), а також кількістю уражених БЦА ($r = 0,88$; $p < 0,05$) тільки в когорті пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА. У хворих на ГХ асоціації між плазманий концентрацією ГЦ, ΣFV та тяжкістю АГ встановлено не було.

Величина ΣFV у пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА (M \pm m)

Показник	Пацієнти з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА		P
	ізолювані стенози СА	стенози СА + стенози ХА	
FV ВСА, мл/хв	462,1 \pm 11,6	428,1 \pm 5,5	<0,01
FV ХА, мл/хв	160,2 \pm 9,2	100,1 \pm 15,9	<0,001
ΣFV , мл/хв	622,3 \pm 12,5	528,2 \pm 18,6	<0,001
ГЦ, мкмоль/л	38,9 \pm 16,6	97,6 \pm 9,3	<0,001

Результати даного дослідження свідчать, що у пацієнтів з АГ має місце варіабельність ΣFV , багато в чому залежна як від тяжкості стенотичних уражень БЦА, так і від рівня ГЦ. Безпосередній вплив на величину ΣFV у хворих на ГХ спричинює фактичний рівень АТ, тоді як у пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА, ΣFV тісно асоціюється ще й з рівнем ГЦ. Це свідчить про більш глибоке порушення ауторегуляції мозкового кровотоку у пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА незалежно від фактичної тяжкості АГ.

Таким чином, отримані дані демонструють негативну роль ГЦ в інтенсифікації процесів ремоделювання артерій у пацієнтів з АГ, асоційованою з ОСУ БЦА, незалежно від ступеня її тяжкості.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією елевація плазмової концентрації гомоцистеїну

асоціюється з виникненням стенотичних уражень брахіоцефальних артерій.

2. Гіпергомоцистеїнемія у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, асоційованою з оклюзивно-стенотичними ураженнями брахіоцефальних артерій, тісно пов'язана з істотним зниженням сумарного об'ємного мозкового кровотоку.

3. Рівень гомоцистеїну плазми може бути розглянутий як один із додаткових факторів стратифікації пацієнтів з артеріальною гіпертензією у групи високого цереброваскулярного ризику.

Перспективою подальшого наукового пошуку в даному напрямі є вибір лікарських засобів та оцінка їх впливу на динаміку гіпергомоцистеїнії, а також процеси патологічного ремоделювання екстракраніальних артерій та порушення брахіоцефального кровотоку у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Соболева Е. В. Гомоцистеинемия как мишень терапевтического воздействия у больных ишемической болезнью сердца. Эффекты симвастатина // Российский медицинский журнал. - 2007. - № 15. - С. 340-343.
2. Booth G. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events / G. Booth, E. Wang // CMAJ. - 2000. - Vol. 163, N1. - P. 21-29.
3. De Bray J.M., Glatt B. Quantification of atherosclerotic stenosis in the extracranial internal carotid artery // Cerebrovasc. Dis. - 1995. - Vol. 5. - P. 414-426.
4. Genser D. Homocysteine, vitamins, and restenosis after percutaneous coronary intervention // Cardiovasc. Rev. Rep. - 2003. - Vol. 24, N 5. - P. 253-258.
5. Hansrani M., Gillespie J., Stansby G. Homocysteine in myointimal hyperplasia // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. - 2002. - Vol. 23. - P. 3-10.
6. Homocysteinemia and vascular disease. Does homocysteine contribute to postmenopausal vascular disease risk? / R. Meleady, P. Verhoef, L. Daly [et al.] // Eur. Heart. J. - 1996. - Vol. 17. - P. 433.
7. Kaiser D.R., Mullen K., Bank A.J. Brachial Artery Elastic Mechanics in Patients With Heart Failure // Hypertension. - 2001. - Vol. 38. - P. 1440-1445.
8. Lim U., Cassano P.A. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 // Am. J. Epidemiol. - 2002. - Vol. 156. - P. 1105-1113.
9. Loscalo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia // J. Clin. Invest. - 1996. - Vol. 98, N 1. - P. 5-7.
10. Mayer E., Jacobsen D., Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis // J. Am. Coll. Cardiol. - 1996. - Vol. 27. - P. 517-527.
11. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European concerted action project / M. Graham, L. Daly, H. Refsum [et al.] // JAMA. - 1997. - Vol. 277, N 22. - P. 1775-1781.
12. Relation of plasma homocysteine to cardiovascular mortality in a French population / J. Blacher, A.

Benetos, J. Kirzin [et al.] // Am. J. Cardiol. - 2002. – Vol. 90, N 6. – 591-595.

13. Role of insulin resistance in the genesis of sodium sensitivity in essential hypertension / S. Kuroda, T. Uzu, T. Fujii [et al.] // J. Hum. Hypertens. - 1999. - Vol. 13. - P. 257-262.

14. Stampfer M., Malinow M. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk? // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 328-329.

15. Total plasma homocysteine and cardiovascular

risk profile. The Hordaland Homocysteine study / O. Nygard, S. E. Vollset, H. Refsum [et al.] // JAMA. - 1995. - Vol. 274. - P. 1526-1533.

16. Warren C. Emergent cardiovascular risk factor: Homocysteine // Prog. Cardiovasc. Nurs. – 2002. – Vol. 17. – P. 35-41.

17. Welch G., Upchurch G., Loscalo J. Hyperhomocyst(e)inemia and atherothrombosis // Ann. NY. Acad. Sci. – 1997. – Vol. 811. – P. 48-58.



УДК: 616.127-002-008.315-008.8-021.2-076

**А.М. Василенко,
Ю.В. Павлова**

ВПЛИВ ДИСБАЛАНСУ ЦИТОКІНОВОЇ СИСТЕМИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА МІОКАРДИТ ІЗ РІЗНИМИ ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ КЛАСАМИ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра терапії і сімейної медицини ФПО
(зав. - д. мед. н., проф. А. М. Василенко)*

Ключові слова: міокардит, структурно-функціональні зміни, лівий шлуночок, серцева недостатність, інтерлейкіни

Key word: myocarditis, structurally-functional changes, left ventricular, heart failure, interleukins

Резюме. В данной статье продемонстрирована взаимосвязь уровня цитокинов и структурно-функциональных изменений сердца у больных миокардитом в зависимости от тяжести и течения заболевания (острое, хроническое) и функционального класса сердечной недостаточности. Установлено, что степень структурно-функциональных изменений сердца, тяжесть миокардита и функциональный класс сердечной недостаточности зависят от состояния цитокиновой системы. У больных миокардитом с легким течением наблюдается нормальный уровень провоспалительных цитокинов и незначительное повышение противовоспалительного. Это можно расценивать как адекватное реагирование иммунной системы, направленное на затухание воспаления в миокарде. При этом сохраняются нормальные размеры и сократительная функция левого желудочка. У больных миокардитом среднего и тяжелого течения дисбаланс цитокинов приводит к выраженным структурно-функциональным изменениям сердца. Это указывает на их патогенетическое значение в развитии тяжелого миокардита и миокардита средней тяжести.

Summary. In this article the relationship of cytokines level and structurally-functional changes of heart in patients with myocarditis, dependent on the severity and course of the disease (acute, chronic) and functional class of heart failure is demonstrated. Structural and functional heart changes, severity of myocarditis and heart failure functional class depends on cytokine status. In patients with light myocarditis course normal levels of proinflammatory cytokines and slight increase of antiinflammatory one was observed. This may be regarded as an adequate immune response aimed at attenuation of inflammation in the myocardium therewith normal size and preserved contractile function of the left ventricle was preserved. In patients with myocarditis of moderate and severe course imbalance of cytokines leads to expressed structural and hemodynamic heart changes. This indicates to their pathogenic role in the development of severe and moderate myocarditis.

У наш час у кардіології основну увагу в розвитку запальних хвороб серця приділяють імунній відповіді, яка відбувається за рахунок активації гуморальних факторів міжклітинних взаємодій – цитокінів [20]. Цитокіни є важливими факторами імуногенезу, які в багатьох випадках визначають перебіг, тяжкість патологічного процесу [2,4,15,17]. Існує взаємозв'язок між концентрацією цитокінів у сироватці крові хворих, запаленням та смертністю при серцевій недостатності.

Цитокінова ланка імунітету забезпечує здатність організму реагувати на будь-які зміни зовнішнього або внутрішнього середовища, тобто зумовлює реактивність організму. Система цитокінів являє собою універсальну поліморфну регулюючу систему медіаторів, яка контролює процеси проліферації та диференціювання клітинних елементів у кровотворній, імунній та інших гомеостатичних системах організму.

Велика кількість досліджень присвячена вивченню впливу цитокінового профілю імунітету на перебіг ревматологічних та серцево-судинних захворювань [2, 4, 6]. Гіперекспресія прозапальних цитокінів може бути навіть при незначному запаленні та приводити до зниження скорочувальної функції міокарда, ремоделювання серця та серцевої недостатності [1,2,4,12]. Проте є лише поодинокі праці [1,3,5] щодо впливу дисбалансу цитокінів на структурно-функціональні зміни серця, зміни внутрішньо-серцевої гемодинаміки та прогресування серцевої недостатності у хворих на міокардит.

Мета роботи: вивчити вплив дисбалансу цитокінової системи на структурно-функціональні зміни серця та вираженість серцевої недостатності у хворих на міокардит.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 60 хворих на міокардит віком від 18 до 59 років, із них 34 (56,6%) – чоловіки та 26 (43,3%) – жінки. Хворі знаходилися на лікуванні в кардіологічному відділенні КЗ «Міська клінічна лікарня № 2» м. Кривий Ріг. Середній вік хворих становив ($M \pm m$) $41,7 \pm 2,04$ року.

Діагноз міокардиту, ускладненого серцевою недостатністю, визначали згідно з наказом № 436 МОЗ України від 03.07.2006 року за клінічним протоколом обстеження: за результатами збору анамнезу та скарг, клінічного огляду, лабораторного та імунологічного стану, інструментального обстеження - ЕКГ, ЕхоКГ та рентгенографія органів грудної порожнини з визначенням кардіоторакального індексу. Діагноз формулювали згідно з класифікацією, рекомен-

дованою Асоціацією кардіологів України в 2008 році та адаптованою до МКХ-10 перегляду.

Відповідно до перебігу міокардиту хворі були розподілені на гострий міокардит – 30 хворих та хронічний – 30 хворих. У всіх хворих були констатовані прояви серцевої недостатності від I до IV функціонального класу за критеріями NYHA (ФК СН). В залежності від ФК СН та тяжкості міокардиту (легкий, середньої тяжкості та тяжкий) всі хворі були розподілені на 3 групи:

1-а група включала 12 пацієнтів з легким ступенем тяжкості міокардиту та серцевою недостатністю I, II ФК за NYHA. Із них: чоловіків - 4 (33,3%), жінок – 8 (66,6%); гострий перебіг міокардиту – 6 (50%) хворих, хронічний міокардит – 6 (50%) хворих.

2-а група включала 26 пацієнтів з середньою тяжкістю міокардиту та серцевою недостатністю II, III ФК за NYHA. У 14 хворих було діагностовано гострий міокардит (53,8%), у 12 - хронічний (46,2%). Із них чоловіків – 10 (38,5%), жінок – 16 (61,5%)

3-а група включала 22 пацієнти з тяжким міокардитом та III, IV ФК серцевої недостатності за NYHA, в тому числі 9 (81,8%) чоловіків і 2 (18,2%) жінки. У 10 (45,5%) хворих – гострий міокардит, у 12 (54,5%) – хронічний міокардит.

Контрольна група складалась з 20 практично здорових осіб, без проявів кардіальної патології, зівставних за віком і статтю з хворими основної групи.

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були: клінічні прояви ішемічної хвороби серця (ІХС), виражена артеріальна гіпертензія, набуті та вроджені вади серця, кардіоміопатія.

Стан активності запального процесу у хворих оцінювали за допомогою загальноприйнятих досліджень крові. З використанням тест-систем ІФА визначали в сироватці крові концентрацію прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) та інтерлейкіну-1 α (ІЛ-1 α), а також рівень протизапального цитокіну-інтерлейкіну-10 (ІЛ-10). Використовували тест-системи виробництва ООО «Цитокін» (Росія).

Структурно-функціональний стан серця вивчали за допомогою одно- та двомірної ехокардіографії (ЕхоКГ) на апараті HDI 1500 (PHILIPS, Нідерланди), з використанням селекторного, широкосмугового датчика із частотою 3-8 МГц у «В» режимі [3].

Систолічну функцію лівого шлуночка оцінювали за глобальними ЕХО-кардіографічними показниками: ФВ – фракція викиду, КДР ЛШ – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка, КСР ЛШ – кінцевий систолічний розмір ЛШ.

Визначали розмір лівого передсердя (ЛП), кінцевий систолічний об'єм ЛП (КСО ЛП).

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилась із використанням параметричних і непараметричних методів біостатистики за допомогою програм EXCEL-2003® і Биостатистика 4.03. Для парного порівняння показників у групах застосовано критерії Стьюдента, Манна-Уїтні, Вілкоксона, точний критерій Фішера; для множинного – однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA. Взаємозв'язок між показниками оцінювався за коефіцієнтом парної кореляції Спірмена (r) і коефіцієнтом детермінації (r²). Критичний рівень статистичної значущості приймався p=0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Рівень цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-10) свідчить, що дисбаланс цитокінів розвивається як при гострому, так і при хронічному міокардиті (табл.1). При гострому міокардиті більш реагує

ІЛ-1α, який підвищується на 72% від показників контрольної групи; при хронічному міокардиті – суттєво (на 71%) зростає рівень ФНП-α (p<0,001). При цьому рівень ФНП-α у сироватці крові хворих на хронічний міокардит достовірно перевищує (на 23%; p<0,05) аналогічний показник у групі з гострим міокардитом. Показники протизапального ІЛ-10 не мають статистично значущих відмінностей. Середні рівні С-реактивного протеїну відрізняються достовірно (p<0,001) між групами з гострим та хронічним міокардитами та з контрольною групою.

Аналіз розподілу хворих за перебігом міокардиту та функціональним класом СН дозволив виявити різницю реагування цитокінової ланки в залежності від тяжкості захворювання (табл. 2). Баланс цитокінів при міокардитах легкого та середнього ступеня тяжкості суттєво не відрізнявся (p>0,10), тому дані було об'єднано.

Таблиця 1

Стан цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-10) у залежності від перебігу міокардиту (M±m)

Показник	Контрольна група (n=20)	Гострий міокардит (n=30)	Хронічний міокардит (n=30)
ФНП-α, пкг/мл	3,9± 0,21	5,8± 0,31*^	6,7± 0,32*^
ІЛ-1, пкг/мл	80,1± 4,22	137,9± 6,5*	129,9± 6,8*
ІЛ-10, пкг/мл	3,8± 0,21	3,9± 0,23	4,2± 0,22
СРП, мг/мл	5,67± 0,23	18,1± 0,8*^^	7,79± 0,38*^^

Примітки: 1. * - p<0,001 в порівнянні з контрольною групою; 2. ^ - p<0,05; ^^ - p<0,001 між групами гострого та хронічного міокардиту

У всіх хворих з гострим міокардитом показники прозапального ІЛ-1 підвищені майже на 60% у порівнянні з контрольною групою. Хронічний міокардит характеризується зростанням рівня ІЛ-1 при легкому і середньотяжкому перебігу на 22%, при тяжкому міокардиті – в 2,5

разу. Рівень ФНП-α при важкому перебігу захворювання підвищується в 2,5 разу при хронічному та в 2,7 разу при гострому міокардиті. Це призводить до вираженої системної запальної реакції та структурно-функціональних змін серця.

Таблиця 2

Баланс цитокінів (ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-10) та СРП у залежності від ступеня тяжкості та перебігу міокардиту (M±m)

Показник	Контрольна група (n=20)	Гострий міокардит (n=30)		Хронічний міокардит (n=30)	
		легкий та середньотяжкий перебіг (n=20)	тяжкий перебіг (n=10)	легкий та середньотяжкий перебіг (n=18)	тяжкий перебіг (n=12)
ФНП-α, пкг\мл	3,9±0,21	3,5±0,16	10,54±0,43*	4,7±0,23*	9,8±0,47**
ІЛ-1, пкг\мл	80,1±4,22	131,2±6,56**	126,6±4,9**	98,3±3,9**	197,3±9,8**
ІЛ-10, пкг\мл	3,8±0,21	4,63±0,22*	4,03±0,18	4,3±0,16	4,05±0,19
СРП, мг\мл	5,67±0,69	22,6±1,12**	35,6±1,5**	12±0,55**	10,6±0,48**

Примітка: * - p<0,05; ** - p<0,005 в порівнянні з контрольною групою

Легкий та середньотяжкий перебіг гострого та хронічного міокардиту супроводжується підвищенням рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 на 22% ($p < 0,05$) та 13% ($p = 0,07$) відповідно. Це призводить до обмеження секреції прозапальних цитокінів – ФНП- α , ІЛ-1, синтезу гострофазових білків – СРП та системної запальної реакції. При

тяжкому перебігу гострого та хронічного міокардиту протизапальний цитокін ІЛ-10 мав лише тенденцію до підвищення ($p > 0,10$) на 6%.

Взаємозв'язок загальноприйнятих лабораторних показників (лейкоцитів, ШОЕ, СРП), цитокінового балансу з функціональним класом СН надано у таблиці 3.

Таблиця 3

Лабораторні показники та рівень цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-10) у хворих на міокардит із різним ФК серцевої недостатності (M \pm m)

Показники	Контрольна група (n = 20)	Хворі на міокардит за ФК СН (n=60)		
		I-II ФК (n=12)	II-III ФК (n=26)	III-IV ФК (n=22)
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	5,4 \pm 0,3	5,38 \pm 0,69	7,83 \pm 0,35**	8,55 \pm 0,49**
ШОЕ, мм/г	6,13 \pm 0,37	8,18 \pm 0,47**	11,84 \pm 0,54**	15,45 \pm 0,73**
СРП, мг/мл	5,67 \pm 0,23	6,98 \pm 0,16**	14,46 \pm 0,72**	24,81 \pm 1,13**
ФНП- α , пкг/ мл	3,9 \pm 0,21	4,03 \pm 0,15	4,44 \pm 0,24	10,17 \pm 0,51**
ІЛ-1, пкг/ мл	80,1 \pm 4,21	84,08 \pm 4,65	134,21 \pm 6,98**	165,20 \pm 8,09**
ІЛ-10, пкг/мл	3,8 \pm 0,21	4,71 \pm 0,18**	5,13 \pm 0,24**	3,07 \pm 0,15*

Примітка: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,005$ в порівнянні з контрольною групою

З таблиці 3 видно, що найбільш відомі показники запалення (ШОЕ, лейкоцити, СРП) у хворих на легкі форми міокардиту з I-II ФК у порівнянні з контрольною групою лише мають тенденцію до клінічно значущого підвищення. Суттєва різниця лабораторних показників із контрольною групою спостерігається тільки при тяжкому перебігу міокардиту з ХСН III- IV ФК, що пов'язано зі значним запальним процесом у міокарді.

Кількісний показник СРП у сироватці крові хворих III-IV ФК СН (24,81 \pm 1,13 мг/мл) перевищує відповідний рівень у контрольній групі (5,67 \pm 0,23 мг/мл) майже в 5 разів, а рівень ШОЕ – у 2,5 разу. Визначено прямий кореляційний зв'язок СРП з ФК ХСН – $r = 0,33$ ($p < 0,001$). Таким чином, СРП є діагностичним показником імунопатологічного процесу у хворих з різними перебігами міокардиту, який підвищується відповідно до зростання ФК СН.

Аналізуючи отримані дані, ми встановили, що у пацієнтів з I-II ФК СН виявлена лише тенденція до збільшення ФНП- α та ІЛ-1. У цих хворих простежується збільшення ($p < 0,005$) протизапального цитокіну ІЛ-10 у плазмі крові до 4,71 \pm 1,81 пкг/мл. Це можна розцінювати як нормальне реагування імунної системи на запальний процес у міокарді, який спрямований на

підтримку гомеостазу. Імунна система сприяє затуханню запального процесу при легкому перебігу міокардиту та ФК ХСН I-II ст.

У хворих із середньотяжким перебігом міокардиту та II-III ФК СН у порівнянні з контрольною групою рівень ФНП- α мав тенденцію до підвищення ($p < 0,10$), достовірно підвищувались рівні ІЛ-1 (на 68%; $p < 0,001$) та ІЛ-10 (на 35%; $p < 0,001$). Це треба розглядати як важливий компонент перебігу міокардиту середньої тяжкості. У хворих цієї групи спостерігаються помірні ознаки порушення балансу в системі цитокінів – активується прозапальний компонент та як елемент взаєморегуляції підвищується протизапальний компонент.

Розвиток та активація імунного запалення при зростанні ФК СН, з підвищенням лейкоцитів, макрофагів, викликає підвищення синтезу прозапальних цитокінів – ФНП- α , ІЛ-1 у хворих із тяжким перебігом міокардиту. Так, при III та IV ФК СН спостерігається достовірно ($p < 0,001$) підвищення ІЛ-1 в 2,1 разу в порівнянні з контрольною групою. Значно підвищується ФНП- α (в 2,6 разу; $p < 0,001$). ІЛ-10 у хворих на тяжкий міокардит, ускладнений СН III-IV ФК за NYHA, навпаки, достовірно знижується в порівнянні з контролем (на 19%; $p < 0,05$). Цей виражений дисбаланс цитокінів – підвищення ФНП- α

та ІЛ-1 на тлі зниження протизапального ІЛ-10, відображає взаємозв'язок з прогресуванням серцевої патології, ремоделюванням серця, високим ФК СН, а також можливий вплив на розвиток серцевої смерті [4,15,16].

Дисбаланс цитокінів ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-10 та загальноприйнятих лабораторних показників запалення (ШОЕ, лейкоцитів, СРП) у хворих на міокардит різних груп у залежності від ФК СН наданий на рис. 1, 2.

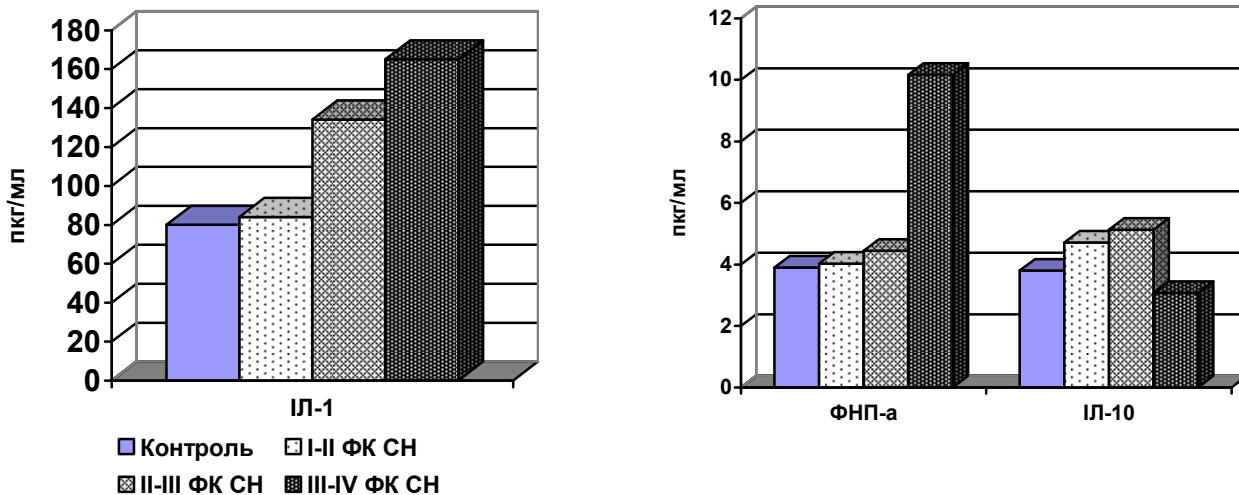


Рис. 1. Баланс цитокінів ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-10 у хворих на міокардит у залежності від ФК СН

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між ФК СН хворих та рівнем СРП і ШОЕ – коефіцієнт парної кореляції Спірмена дорівнював $r=0,33$ та $r=0,48$ відповідно ($p<0,001$). Між ФК СН та рівнями ІЛ-1 α і ФНП- α коефіцієнт кореляції склав $r=0,48$ і $r=0,41$ відповідно

($p<0,001$). Треба вказати на наявність тісного нелінійного (різноспрямованого) зв'язку між протизапальним ІЛ-10 та ФК СН, про що свідчить величина коефіцієнту детермінації $r^2=0,51$ ($p<0,001$).

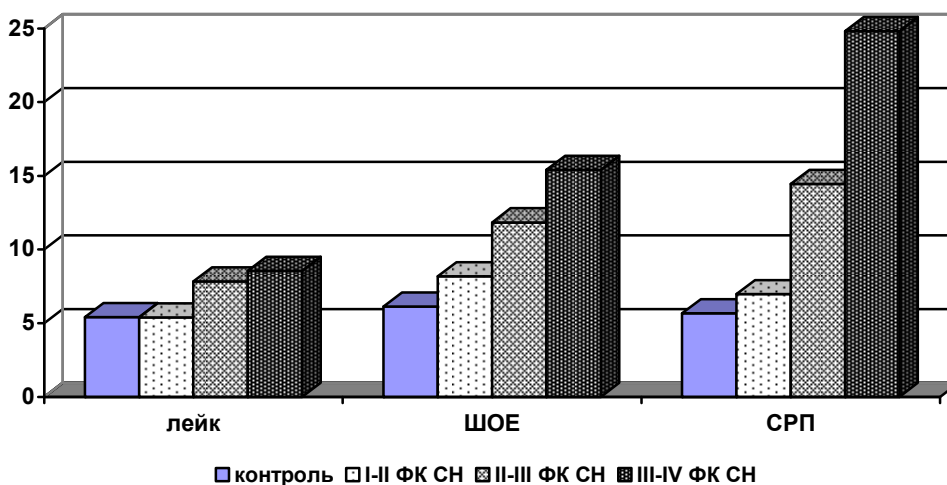


Рис. 2. Рівень лейкоцитів, ШОЕ і СРП у хворих на міокардит у залежності від ФК СН

У хворих із легким перебігом міокардиту спостерігались збережені структурно-функціональні показники серця: КСР ЛШ складала

2,89±0,16 см (p>0,10 в порівнянні з контролем), ФВ – 50,63±4,5% (p<0,001), КДР ЛШ – 4,84±0,11 см (p<0,001).

Таблиця 4

Взаємозв'язок структурно-функціональних показників серця із тяжкістю міокардиту (M±m)

Показник	Контрольна група (n=20)	Перебіг міокардиту		
		легкий (n=12)	середньотяжкий (n=26)	тяжкий (n=22)
КСР, см	2,88±0,14	2,89±0,16	4,5±0,12**	5,1±0,15**
КДР, см	4,22±0,24	4,84±0,11*	5,99±0,13**	6,53±0,16**
ФВ, %	63,7±3,02	50,63 ±4,5**	44,21±2,0**	34,54±7,03**

Примітка: * - p<0,05; ** - p<0,001 в порівнянні з контрольною групою

Структурно-функціональні показники у хворих із середньотяжким перебігом міокардиту вказують на достовірне (p<0,001) зростання порожнин серця (КСР – на 56%, КДР – на 42%) та зниження скорочувальної функції ЛШ (ФВ – на 31%) в порівнянні з контролем.

Особливостями структурно-функціональних показників у хворих на тяжкий міокардит було суттєве (p<0,001) збільшення розмірів ЛШ (КСР – на 77%, КДР – на 55%) та зниження скорочувальної функції ЛШ у 1,8 разу (до 34,54 ± 7,03%).

Останніми роками рівню ФНП-а надається особливо важливе значення при ремоделюванні міокарда [9]. Ми спостерігали достовірний (p<0,05-0,001) кореляційний зв'язок між показниками інтерлейкінів та структурно-функціональними змінами серця при міокардиті. Прямий кореляційний зв'язок визначено між ФНП-а та КСР (r= 0,60), ФНП-а та КДР (r= 0,53), ІЛ-1 та КСР (r= 0,40), ІЛ-1 та КДР (r= 0,35); зворотний – між ФНП-а та ФВ (r= -0,51), ІЛ-1 та ФВ (r= -0,37). Таким чином, дисбаланс у системі цитокінів (зростання ФНП-а, ІЛ -1 та зміни ІЛ-10) та погіршення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки веде до зростання ФК СН у хворих на міокардит.

Проведені дослідження дозволяють зробити висновок про існування тісного взаємозв'язку між дисбалансом цитокінів у плазмі крові хворих на міокардит, запаленням та прогресуванням серцевої недостатності. Навіть при відсутності значних запальних змін, за даними лабораторних рутинних досліджень, у хворих на міокардит може розвиватися гіперпродукція прозапальних цитокінів, що призводить до ремоделювання порожнин серця та розвитку серцевої недос-

татності. Активація системи цитокінів, особливо ФНП-а, при міокардиті відіграє значну роль у реалізації системного імунозапального процесу та може використовуватися як маркер прогресування ФК СН.

При аналізі клінічного стану хворих визначено, що порушення ритму по типу постійної форми фібриляції передсердь, порушення провідності по типу АВ- блокади 1-3 ступеня, значне збільшення розмірів лівого шлуночка, серцева недостатність III-IV ФК розвивалися у хворих на міокардит при значному дисбалансі цитокінової системи (ФНП-а, ІЛ-1, ІЛ-10).

ВИСНОВКИ

1. Підвищення рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові (ФНП-а, ІЛ-1) та зниження протизапального ІЛ-10 у хворих на міокардит призводять до структурно-функціональних змін серця (підвищення КСР, КДР та зниження ФВ), дисфункції ЛШ та серцевої недостатності.

2. Між цитокіновим дисбалансом та функціональним класом серцевої недостатності спостерігається тісний кореляційний зв'язок. Найбільш він виражений при IV ФК серцевої недостатності.

3. Спостерігається прямий кореляційний зв'язок між структурно-функціональними змінами серця та тяжкістю перебігу міокардиту. При легкому перебігу міокардиту структурно-функціональні зміни серця (КСР, КДР, ФВ) практично не розвиваються. При середній тяжкості міокардиту спостерігаються незначні структурно-функціональні зміни серця - помірно підвищені КСР, КДР та помірно знижено ФВ. При міокардиті тяжкого перебігу спостерігаються виражені структурно-функціональні зміни серця – дилатація порожнин серця, зниження ФВ.

4. Спостерігається прямий кореляційний зв'язок між рівнем цитокінів та тяжкістю перебігу міокардиту. При легкому та середньої тяжкості міокардитах баланс цитокінів можна розцінювати як адекватне реагування імунної системи на запальний процес у міокарді, спрямований на затухання запалення в міокарді. При них достовірно підвищується протизапальний цито-

кін-ІЛ-10. ФНП-а залишається нормальним або незначно підвищеним при гострому та хронічному міокардиті. ІЛ-1 підвищується помірно в обох групах хворих. При тяжкому перебігу міокардиту -значно, в декілька разів, підвищується ФНП-а та ІЛ-1. ІЛ-10 при цьому має лише тенденцію до незначного підвищення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н. Миокардиты // Международный мед. журнал.- 2000. -№1.- С.22-25.

2. Визир В.А., Березин А.Е. Роль иммунной и воспалительной активности в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности // Укр. мед. часопис. -2001.- №6(14).- С.13-20.

3. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность: Руководство для врачей. – 5-е изд. – М.: Практическая медицина, 2008.- 415с.

4. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003.- Т.2, №3. - С.20-35.

5. Дерюгин М.В., Бойцов С.А. Хронические миокардиты. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005.- 288 с.

6. Караулов А.В. Клиническая иммунология.- М.: 2000.- 445с.

7. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н. Биологические эффекты интерлейкина-1 // Врачеб. практика.-2001. - №2. -С.94-98.

8. Коваленко В.М., Онищенко О.В., Рябенко Д.В. Вивчення виживаності та функції ризику смерті у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю різного генезу: результати 5-річного проспективного дослідження // Укр. мед. часопис. – 2008.- №4 (66). - С. 32-36.

9. Коваленко В.Н., Рябенко Д.В. Механизмы развития и направления патогенетической терапии вирусного миокардита // Укр. кардиол. журнал.-2000.- №1.- С. 104-109.

10. Коваленко В.М., Ілляш М.Г., Червонописька О.М. Особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки та ознаки ремоделювання лівого шлуночка у хворих з міокардитами // Укр. ревматол. журнал. - 2000.-№2. -С.34-36.

11. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стан-

дарті діагностики та лікування кардіологічних хворих. - К.: Моріон, 2007.- 128с.

12. Коваленко В.М., Несукай О.Г. Некоронарогенні хвороби серця: Практичний посібник / За ред. В. М. Коваленка.- К.: МОРІОН, 2001.- 480 с.

13. Несукай Е.Г., Ілляш М.Г. Миокардит как полиэтиологическое заболевание // Укр. кардиол. журнал. -1995 -№2.-С.63-69.

14. Несукай Е.Г., Ілляш М.Г. Миокардит. Современное состояние проблемы // Укр. кардиол. журнал. - 1994. - №3. -С.94-99.

15. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома сердечной кахексии у больных сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т.2, №3. –С. 6-21.

16. Роль иммунопатологических реакций в развитии миокардита /В. М. Коваленко, Т. И. Гавриленко, М.Г. Ілляш [и др.] // Укр. медичний часопис. -2001.- №1. - С.54-57.

17. Яблчанский Н. И. Цитокиновый оркестр: дирижируют интерлейкины // Medicus Amicus. -2004. -№6. – С. 1-3.

18. Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and carvedilol / D. Skudicky, A. Bergmann, K. Sliwa [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1083-1088.

19. Clinical trials update / A. Louis, J. G. Cleland, S. Crabbe [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2001. – Vol. 3. – P. 381-387.

20. Randomized investigation of effects of pentoxifylline on left ventricular performance in idiopathic dilated cardiomyopathy / K. Sliwa, D. Skudicky, G. Candy [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1091-1093.



О.В. Погорелов

НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНІ РОЗЛАДИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГЕМІСФЕРНИМИ ІШЕМІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ТА ЇХ ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НЕЙРОДИНАМІКИ СТОВБУРОВОГО ТА КІРКОВОГО РІВНЯ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра неврології та офтальмології
(зав. – д.мед. н., проф. В.М.Школьник)

Ключові слова: церебральний атеросклероз, зорові, стовбурові викликані потенціали, ішемічний інсульт, нейропсихологія
Key words: cerebral atherosclerosis, visual, brain stem evoked potentials, ischemic stroke, neuropsychological tests

Резюме. Проведено дослідження нервнопсихологічних розладів у 294 пацієнтів з церебральним атеросклерозом і гемісферними ішемічними порушеннями головного мозку в залежності від показателів стовлової коротколатентної викликанної активності і довголатентної викликанної активності переважно коркового рівня генерації на зрительні стимули. Установлено висока кореляційна залежність характеристик зрительних викликанних потенціалів і стовлових коротколатентних. Наявність кореляцій між характеристиками стовлової активності, рівнем астениї, когнітивними функціями і кратковременної пам'яттю означає значительний вклад стовлових структур в вищі коркові функції мозку.

Summary. Investigation of correlations between neuropsychological disorders and cortical long latency visual and short latency brain stem evoked potentials in 294 patients with cerebral atherosclerosis and hemispheric ischemic stroke was carried out. High cross-correlation between visual evoked potentials and brain stem evoked potentials was revealed. Presence of correlations between brain stem activity, asthenia expression, cognitive functions and short-term memory, mean the considerable contribution of brain stem structures into the higher cortical functions.

Проблема ішемічного інсульту (ІІ), що найчастіше розвивається на фоні церебрального атеросклерозу (ЦА), окреслюється високими показниками захворюваності, інвалідизації та смертності у розвинутих країнах світу та Україні [1,5,6]. Не менш важливими є аспекти якості життя хворих із наслідками гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК), що пов'язано як з рівнем церебрального дефіциту (має значення наявність порушень моторних, мовних, гностичних, інших вищих кіркових функцій), так і з відношенням хворих до свого стану [1]. Психологічна обтяженість у цих пацієнтів супроводжується вираженими емоційними, астеничними, соматоформними, депресивними синдромами та іншими, пов'язаними з ЦА та ІІ, коморбідними станами [1,9]. Враховуючи, що нейропсихологічні порушення можливо діагностувати у більшості хворих з ЦА та вони передують розвитку ІІ, завдання виявлення, оцінки значення цих синдромів, як складової частини рішення проблеми не тільки реабілітації, але і первинної і вторинної профілактики ІІ, є актуальним. У цьому аспекті неповністю вирішеними питаннями є як діагностика таких станів, так і тактика патогенетично спрямованих

лікувальних дій. Мається на увазі те, що нейропсихологічні порушення, пов'язані з ЦА, безсумнівно мають базу нейроморфологічних мікроструктурних, мікроегніцевих та нейро-медіаторних порушень, діагностика яких неможлива без поєднання комплексу клінічних, нейропсихологічних та нейрофізіологічних методів [3,9]. При цьому виявлення характеристик цих суттєвих порушень може бути обґрунтованим вибором лікувального впливу та має актуальність.

Метою даної роботи була оцінка залежності рівня нейропсихологічних розладів у пацієнтів з ішемічними порушеннями головного мозку в залежності від показників стовбурової викликанної активності та показників довголатентних викликанних потенціалів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено дослідження у групі 294 хворих з ЦА та гемісферними (басейн внутрішньої каротидної артерії) у віці від 50 до 73 років (143 жінки та 151 чоловік). Всі хворі були ретельно клінічно обстежені, наявність ЦА встановлено згідно зі стандартами обстеження (критерії діагностики ЦА за рекомендаціями Європейських

товариств гіпертензії та кардіології) [7,9]. Нейрофізіологічні дослідження включали проведення електроенцефалографії, реєстрації довголатентних зорових викликаних потенціалів (апаратура виробництва Medic-XAI), реєстрації коротколатентних стовбурових викликаних потенціалів мозкового стовбура (СВПМС) на системі виробництва О.Т.Е. Biomedica [3]. Нейропсихологічні методи використані з урахуванням стану хворих і включали шкали MMSE, батарею тестів лобової дисфункції FBA [2,4], невротизації (включала 6 окремих шкал або складових), тест короткострокової пам'яті [2,4], астенії за шкалою Multidimensional Fatigue Inventory або MFI-20 [8].

Група контролю складалась з 32 осіб порівнянного віку. Критерієм включення в групу була відсутність ознак ЦА (за критеріями Європейських товариств гіпертензії та кардіології) та перенесених ГПМК. Середній вік становив 57,4

року, медіана групи - 56. Статистична обробка проведена у програмі Excel з використанням пакету аналізу даних з використанням описативної статистики та обчислення критеріїв довірчої ймовірності у нерівних за розміром групах.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати обчислення коефіцієнтів кореляції між чисельними даними кожного методу дослідження та їх середні значення згруповані у таблиці 1. Достатню актуальність мають отримані дані про кореляційні залежності значень тестів невротизації, що виявили недостовірні рівні залежностей з показниками СВПМС, довголатентних ЗВП, когнітивними порушеннями за рівнем шкали MMSE, показниками короткострокової пам'яті, але високі рівні кореляції з показниками астенії (0,84 при $p < 0,001$).

Значення коефіцієнтів кореляцій (r) амплітуди (А, мкВ) довголатентних ЗВП (компоненту P3-N3), А (мкВ) компонентів СВПМС (для V), показників шкали MFI-20, значень тесту короткострокової пам'яті, батареї лобової дисфункції та тесту MMSE.

Показники (кореляція, r)	P3-N3 (ЗВП) M=8,24±1,8	V компонент СВПМС M=2,7±0,12	Значення тесту короткострокової пам'яті, M=4,39	MMSE M=23,54	Шкала невротизації, M= -0,84 ±0,1	Тест лобової дисфункції M=14,1 ±1,3	Значення за шкалою MFI-20 =72,5±5,12.
P3-N3 M=8,24±1,8	1						
V компонент СВПМС M=2,7±0,12	0,75*	1					
тест пам'яті, M= 4,39	0,49*	0,69**	1				
MMSE M=23,54	0,48*	0,67**	0,65**	1			
шкала невротизації, M=-0,84 ±0,1	0,17	0,21	0,19	0,23	1		
тест лобової дисфункції M=14,1 ±1,3	0,39*	0,32*	0,75**	0,79**	0,41*	1	
значення за шкалою MFI-20 =72,5±5,12	0,45*	0,79**	0,48*	0,68**	0,84**	0,21	1

Примітки: позначка "*" - значення коефіцієнту довірчої ймовірності р при даному значенні r більше за 0,05; "**" - більше за 0,001

Оцінка рівня астенії у хворих з ЦА та після перенесених ГПМК може бути маркером динаміки нейронального стану (при відсутності інших чинників астенії) та визначати спрямованість лікувальних дій. Взаємна залежність виразності астенічних проявів, кіркової нейродинаміки, рівня короткострокової пам'яті, когнітивних порушень, виявлена при проведенні даного дослідження, дозволяє стверджувати про

можливість більш широкого використання методів оцінки астенії та її проявів, пов'язаних переважно з нейрональною дисфункцією. Обґрунтуванням цьому є також дані про наявність астенії як постійного, облігатного синдрому, який виявляється вже на доклінічних або ранніх стадіях церебрального атеросклерозу [9]. Діагностична значущість амплітуди (мкВ) V компоненту СВПМС показана у багатьох попередніх

дослідженнях, але повторювані кореляційні зв'язки між ним та функціонально важливими показниками астенії, короткострокової пам'яті, когнітивних функцій та рівня відгуку лімбіко-ретикулярно пов'язаних структур окреслюють значно більш широке коло застосування діагностичних можливостей методу оцінки стовбурових функцій при церебральних ішемічних подіях (ЦП) та ГПМК.

Значення кореляцій (r) між амплітудою V компонента СВПМС та найбільш пізніми компонентами кіркової викликаної відповіді на світловий спалах становило 0,75, що є високим показником та може мати неоднозначну трактовку. Такі залежності можуть означати пряму участь стовбурових структур, функцію яких відображає певною мірою даний показник. V компонент генерується первинними підкірковими центрами слуху на рівні нижніх бугрів чотиригорбикового тіла та є залежним не тільки від патології або стану слухової системи, але і від функціонального стану стовбура мозку в цілому [3]. При цьому не можна відкидати припущення про наявність односпрямованих процесів у центральній нервовій системі, які в результаті призводять до рівномірного зниження рівня відповіді як переважно кіркових (лімбіко-ретикулярно пов'язаних) структур, так і стовбурових, внаслідок чого пацієнти з ЦА, які мають ті або інші рівні церебрального дефіциту, проявляють кореляційні залежності від неповністю пов'язаних або нейрофізіологічно залежних процесів. Прояснення цього питання може бути завданням подальших досліджень при ЦП головного мозку.

ВИСНОВКИ

1. Проведено дослідження нейропсихологіч-

них розладів у пацієнтів із церебральним атеросклерозом та гемісферними ішемічними порушеннями головного мозку в залежності від показників стовбурової коротколатентної викликаної активності та довголатентної викликаної активності переважно кіркового рівня генерації на зорові стимули. Встановлено, що виявляється висока кореляційна залежність між амплітудними (мкВ) показниками P3-N3 зорових викликаних потенціалів ($r=0,75$) та V компонентом стовбурових викликаних потенціалів, що підтверджує участь стовбура мозку у формуванні сукупної нейродинаміки мозку.

2. Високі значення кореляцій (відповідність $p<0,001$) між характеристиками стовбурової активності, рівнем астенії за показниками MFI-20, когнітивними функціями (кореляції з MMSE дорівнювали 0,79) та короткостроковою пам'яттю ($r=0,69$) означають значний внесок рівня функціонування стовбурових структур у вищі кіркові функції мозку, які порушені при ГПМК.

3. Кореляційні залежності шкали невротизації та рівня астенії за показниками MFI-20 становили 0,84 ($p<0,001$) при невисоких рівнях залежностей невротичних ознак від когнітивних функцій, пам'яті та рівня окремих нейрофізіологічних порушень, що з високою вірогідністю зумовлює складну картину нейродинамічно залежного патогенезу невротичних ознак при ЦА.

4. Виявлені в даному дослідженні дані можуть бути обґрунтовані більш спрямованою корекцією стану стовбурових структур при ЦА та гемісферних ішемічних порушеннях головного мозку, як фактору, який визначає в тому числі характеристики нейродинаміки при забезпеченні вищих кіркових функцій.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Віничук С.М., Прокопів М.М. Гострий ішемічний інсульт. – К.: Наукова думка, 2006. - 285с.
2. Гуляев Д.В., Гуляева М.В. Шкали в клінічній неврології. – 2-е вид., стереотипне. – К.: Издатель, 2008. - 64с.
3. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. - 3-е изд. - М.: Медпресс, 2004. - 488с.
4. Клінічні шкали і психодіагностичні тести в діагностиці судинних захворювань головного мозку: Методичні рекомендації: Наукове видання / Міщенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Тріщинська М.А. - Харків, 2008. – 36 с.
5. Стан здоров'я та неврологічної допомоги населенню України 1999-2008. Статистичний довідник / Голубчиков М. М., Волошин П. В., Міщенко Т. С. [та ін.] // К.: Т-во Пляда, 2009.-214с.
6. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. – М.: Медпресс-информ, 2006. -256с.
7. Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Mancia G., Backer G.D., Dominiczak A. [et al.] // EHJ. – 2007.-Vol. 28.-P.1462-1536.
8. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue / Smets E.M., Garssen B., Bonke B. [et al.] // J. Psychosom. Res.-1995.-Vol.39, N3. -315-25.
9. Toth P.P. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. // Inter. J. Clinical Practice.-2008. - Vol. 62, N 8. - P.1246-1254.

УДК: 616.24-007.272-036.1:611.018.74:613. 84-055.1

**Т.О. Перцева,
К.Ю. Гашинова,
Н.О. Єфімова**

ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ЧОЛОВІКІВ, ЩО ПАЛЯТЬ, ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНІВ

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

Ключові слова: хронічне
обструктивне захворювання
легенів, гіпертонічна хвороба,
ендотеліальна дисфункція,
ендотелін-1, оксид азоту

Key words: chronic obstructive
pulmonary diseases, arterial
hypertension endothelial, dysfunction,
endotelin-1, nitric oxide

Резюме. Изучались показатели функции эндотелия у мужчин, которые курят, больных ХОЗЛ, без сопутствующей гипертонической болезни (ГБ) – 14 лиц, и с сопутствующей ГБ – 11 лиц. В группу 3 вошло 7 мужчин, которые курят, без признаков бронхообструкции и ГБ; в группу 4 – 7 мужчин без признаков бронхообструкции с установленной ГБ. Изучалась функция внешнего дыхания, концентрация эндотелина-1 (э-1) в плазме крови, оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе, кислородная сатурация крови (Sa O₂), степень табачной нагрузки и никотиновой зависимости (НЗ). Установлено, что среди пациентов с ГБ большинство составляют больные ХОЗЛ III и IV стадий. Несмотря на одинаковую интенсивность курения, более высокая НЗ формируется при отсутствии сопутствующей артериальной гипертонии (АГ). При ХОЗЛ без ГБ наиболее выраженные признаки эндотелиальной дисфункции регистрируются в начале заболевания (I стадия: э-1 – 0,83 ± 0,04 пг/мл, NO – 8,25 ± 1,97 ppb), затем за счет компенсаторных механизмов они стабилизируются (II стадия: э-1 – 0,69 ± 0,04 пг/мл, NO – 6,40 ± 0,68 ppb), но при дальнейшем прогрессировании бронхообструкции снова ухудшаются (III стадия: э-1 – 0,86 ± 0,01 пг/мл, NO – 11,12 ± 5,3 ppb). При повышении концентрации э-1 у больных ХОЗЛ, несмотря на наличие или отсутствие ГБ, компенсаторного повышения уровня NO в выдыхаемом воздухе не наступает (группа 1: э-1 – 0,78 ± 0,08 пг/мл, NO – 9,07 ± 1,87 ppb; группа 2: э-1 – 0,80 ± 0,03 пг/мл, NO – 13,27 ± 2,94 ppb); Sa O₂ в группе 1 составляет 95,64 ± 0,43%, а в группе 2 – 94,36 ± 0,45 % (p1-2 = 0,049). Таким образом, ГБ у больных ХОЗЛ является дополнительным фактором, способствующим развитию гипоксии.

Summary. We studied indices of endothelial function in males, smokers with COPD without concomitant arterial hypertension (AH) (14 men) and with it (11 men). The group 3-d included seven men who smoke without any signs of bronchial obstruction and hypertension. The group 4 - seven men without symptoms of bronchial obstruction with established AH. We evaluated respiratory function, endothelin-1 concentration (E-1) in plasma, nitric oxide (NO) in expired air, blood oxygen saturation (Sa O₂), degree of tobacco load and nicotine addiction (NA). We found that among patients with AH the vast majority were patients with COPD stages III and IV. Despite the same intensity of smoking, higher NA was formed in patients without AH. Most significant signs of endothelial dysfunction was established in patients without AH in early stage of COPD (stage I: E-1 – 0,83 ± 0,04 pg / ml, NO - 8,25 ± 1,97 ppb), later by compensatory mechanisms, they are stabilized (stage II: E-1 - 0,69 ± 0,04 pg / ml, NO – 6,40 ± 0,68 ppb) and in further progression of bronchial obstruction they worsen again (stage III: E-1 – 0,86 ± 0,01 pg / ml, NO - 11,12 ± 5,3 ppb). Compensatory increase of NO level does not occur despite presence or absence of hypertension, (group 1: E -1 – 0,78 ± 0,08 pg / ml, NO – 9,07 ± 1,87 ppb ; group 2: E-1 – 0,80 ± 0,03 pg / ml, NO – 13,27 ± 2,94 ppb). Sa O₂ in group 1 was 95,64 ± 0,43%, while in group 2 - 94,36 ± 0,45% (P1-2 = 0,049). So, essential hypertension in patients with COPD is an additional factor promoting hypoxia.

ХОЗЛ посідає одне з ведучих місць серед головних чинників смертності та інвалідації [3, 13, 17].

Найбільш частими супутніми захворюваннями при ХОЗЛ є: кахексія, гіпотрофія і атрофія скелетних м'язів, артеріальна гіпертензія (АГ), ІХС, серцева недостатність (СН), васкулопатії малого кола кровообігу, інфекційні та онкологічні захворювання дихальних шляхів. Прогноз найбільш несприятливий при поєднанні ХОЗЛ із групою серцево-судинних захворювань [18].

За даними різних авторів, частота АГ у хворих на ХОЗЛ у середньому становить 34,3%. Існують різні точки зору на патогенетичні механізми ХОЗЛ і АГ. Ряд авторів вважає, що обидва захворювання розвиваються незалежно одне від одного під впливом схожих чинників ризику. На думку інших, ХОЗЛ є причиною розвитку АГ, причому подібна АГ повинна розглядатися як симптоматична [1,2,4-7, 8, 9, 11, 14,15,].

Ендотелій судин є високоспеціалізованим метаболічно активним моношаром клітин, що вистилає усі судини організму. Ендотелій виробляє вазорелаксуючі (ендотеліальний чинник релаксації – NO, простагліцин, ендотеліальний чинник гіперполяризації) та вазоконстрикторні (ендотелін-1 (e-1), тромбоксан А2) речовини, а також містить ряд ферментів, які можуть активізувати або інактивувати вазоактивні субстанції [16].

У фізіологічних умовах між ендотелій-залежними вазодилаторами і вазоконстрикторами існує рівновага, порушення якої веде до локального спазму і підвищення судинного тону.

При ХОЗЛ є досить чинників, що визначають розвиток ендотеліальної дисфункції (ЕД), таких як гіпоксія, підвищення вмісту різних біологічно активних речовин. [10, 12]. З іншого боку, поширеність серцево-судинної патології, що супроводжується ураженням ендотелію, серед пацієнтів з ХОЗЛ більше, ніж у цілому в популяції [18, 20]. Тому питання про причинно-наслідкові зв'язки в розвитку ЕД у пацієнтів з ХОЗЛ залишається до кінця не вирішеним.

Тютюнопаління є доведеним фактором, який визначає розвиток ЕД і маскує тенденцію до підвищення рівня NO при загостренні у хворих на ХОЗЛ [16].

Неоднозначність трактування результатів досліджень по вивченню ЕД у хворих на ХОЗЛ з нормальним артеріальним тиском (АТ) і при поєднанні АГ і ХОЗЛ у хворих, що палять,

визначила мету нашого дослідження: вивчення показників ЕД у чоловіків із ХОЗЛ, що палять, і впливу супутньої АГ на ці параметри.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження було включено 25 чоловіків з ХОЗЛ (I-IV стадії), що палять, у фазу ремісії без ознак легеневої гіпертензії. Діагноз ХОЗЛ був встановлений відповідно до критеріїв GOLD (2006) і Наказу МОЗ України № 128 (2007 р.). Усі обстежені були розділені на 2 групи залежно від наявності встановленої АГ. У групу 1 увійшли 14 пацієнтів із нормальним АТ; у 2 – 11 хворих зі встановленою АГ. Хворі груп 1 і 2 отримували порівнянну терапію з приводу ХОЗЛ.

У дослідження не були включені пацієнти з симптоматичними АГ, ІХС, цукровим діабетом, інфарктом міокарда або гострою патологією судин головного мозку в анамнезі.

До 3-ої групи увійшли 7 пацієнтів, що палять, без ознак бронхообструкції, з нормальними значеннями АТ. У групу 4 – 7 пацієнтів, що палять, без ознак бронхообструкції, зі встановленою АГ.

Хворі групи 2 і групи 4 отримували порівнянну терапію антигіпертензивними препаратами.

Усім хворим визначалася функція зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою спірографа MasterLab (Jaeger, Німеччина), аналізувався рівень об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), форсована життєва ємність легенів (ФЖЄЛ), ОФВ1/ФЖЄЛ1, проводився тест на зворотність бронхіальної обструкції з β_2 -агонистом короткої дії (вентолін).

Як показник ЕД оцінювались концентрація e-1 в плазмі крові і рівень NO в повітрі, що видихається. E-1 визначали імуноферментним методом за допомогою тест-наборів (фірми DRG, США). Концентрацію NO в повітрі, що видихається, – за допомогою апарату Niox Mino (Aerocrine, Швеція). Киснева сатурація крові (SaO₂) реєструвалася пульсоксиметром (Nonin 9000, США).

Ступінь тютюнового навантаження встановлювався за даними, отриманими з розробленого нами опитувальника. Ступінь ніотинової залежності (НЗ) була оцінена за анкетною Фагерстрема.

Для статистичної обробки отриманих результатів використовувалася програма "Статистика 6" з визначенням середньої арифметичної, критерію достовірності відмінностей, рівня значущості відмінностей.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі групи були порівнянні за віком. Групи хворих були порівнянні за тривалістю ХОЗЛ, кількістю загострень на рік, основними показниками, що характеризують ФЗД (табл. 1).

Клінічні характеристики хворих у групах (M ± m)

Показники	Групи			
	1 (n = 14)	2 (n = 11)	3 (n = 7)	4 (n = 7)
Вік (роки)	56,86 ± 1,62	61,09 ± 1,41	57,78 ± 1,08	58,67 ± 1,08
Тривалість захворювання (роки)	10,07 ± 1,78	8,27 ± 1,76		
Число загострень на рік	2,00 ± 0,26	2,54 ± 0,43		
Систолічний АТ (мм рт. ст.)	124,64 ± 1,70	143,82 ± 1,69*	122,00 ± 0,82	140,00 ± 0,52*
Діастолічний АТ (мм. рт. ст.)	79,07 ± 1,65	90,73 ± 3,44*	78,00 ± 0,82	92,10 ± 0,88*
ОФВ ₁ (% до належних)	63,80 ± 5,58	55,77 ± 7,36	116,01 ± 5,96*	120,05 ± 4,76*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ (% до належних)	56,13 ± 3,98	52,07 ± 3,16	81,24 ± 2,08*	84,65 ± 1,09*

Примітки: * $p_{2-1} < 0,05$, * $p_{2-3} < 0,05$, * $p_{4-1} < 0,05$, * $p_{4-3} < 0,05$ для показників АТ; * $p_{3-1} < 0,05$, * $p_{3-2} < 0,05$, * $p_{4-1} < 0,05$, * $p_{4-2} < 0,05$ для показників ФЖД

На рисунку 1 і 2 наданий розподіл хворих за ступенем тяжкості ХОЗЛ у групах.

Незважаючи на те, що в цілому групи були порівнянні за основними показниками ФЖД, в групі 1 понад половину хворих склали пацієнти з I та II стадією за відсутності пацієнтів із стадією IV. У групі 2, навпаки, переважали хворі з III і IV стадіями ХОЗЛ за відсутності хворих з II стадією.

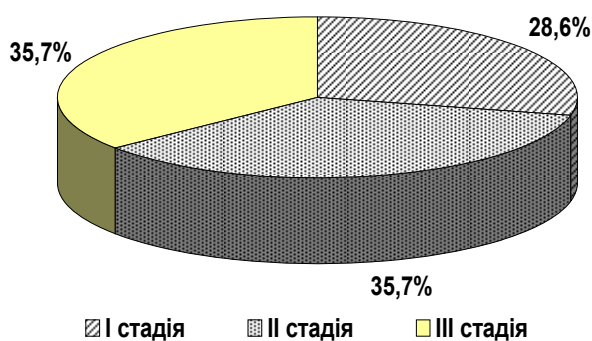


Рис. 1. Розподілення хворих за стадіями ХОЗЛ у групі 1

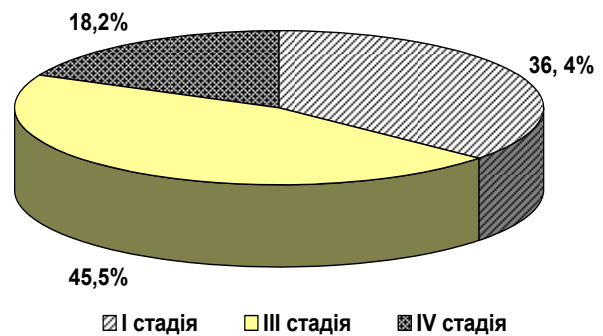


Рис. 2. Розподілення хворих за стадіями ХОЗЛ у групі 2

Показники, що характеризують статус паління в групах дослідження, надані в таблицях 2 і 3.

У групі 1 ступінь НЗ був достовірно вищий, ніж у групах порівняння (табл.3). Незважаючи на

те, що усі обстежені пацієнти мали однакову інтенсивність паління (табл. 2), ступінь НЗ був вищий у хворих на ХОЗЛ, що палять, без супутньої ГБ.

Показники тютюнового навантаження в групах (M ± m)

Показники	Групи			
	1 (n = 14)	2 (n = 11)	3 (n = 7)	4 (n = 7)
Стаж тютюнопаління (роки)	37,21 ± 2,53	43,82 ± 2,88	31,86 ± 5,87	35,46 ± 4,57
Кількість сигарет на день (штук)	21,57 ± 2,04	19,82 ± 2,03	16,57 ± 1,94	17,47 ± 2,84
Індекс паля	257,14 ± 24,60	237,82 ± 24,37	196,86 ± 23,69	210,76 ± 20,74
Індекс пачка / рік (п/рік)	40,14 ± 4,67	44,27 ± 4,10	29,98 ± 6,70	34,78 ± 5,75

Примітка: $p > 0,05$ для усіх показників в усіх групах порівняння

Наступним етапом нашої роботи стала оцінка ступеня ЕД і гіпоксії в групах порівняння. Результати дослідження надані в таблиці. 4.

Встановлено, що за відсутності АГ у хворих

на ХОЗЛ незалежно від стадії показники недостовірно відрізняються від здорових осіб (табл. 4).

Показники ступеня НЗ у групах (M ± m)

Показники	Групи			
	1 (n = 14)	2 (n = 11)	3 (n = 7)	4 (n = 7)
Ступень НЗ (бали)	6,07 ± 0,56*	4,36 ± 0,53	4,43 ± 0,72	4,87 ± 0,82

Примітки: * $p_{1-2} < 0,05$; * $p_{1-3} < 0,05$; * $p_{1-4} < 0,05$

У групі 1 виявлено, що у пацієнтів з II стадією концентрація е-1 достовірно нижча, ніж у хворих I і III стадій захворювання. Таким чином, найбільш високі показники на початку захворювання в подальшому стабілізуються за рахунок компенсаторних механізмів, а при прогресуванні бронхообструкції знову погіршуються. У хворих на ХОЗЛ I, III і IV стадій у поєднанні з АГ достовірно значущих відмінностей концентрації е-1 в плазмі крові виявлено не було. Визначається підвищення концентрації е-1 незалежно від стадії захворювання в порівнянні зі здоровими особами. За відсутності бронхообструкції АГ також є потужним чинником підвищення концентрації е-1. При підвищенні концентрації е-1 у хворих на ХОЗЛ, незалежно від наявності або відсутності АГ, компенсаторного підвищення рівня NO в повітрі, що видихається, не настає. Тому клінічні прояви ЕД у цієї категорії хворих можуть наставати раніше.

Рівень NO в повітрі, що видихається, в групах

хворих статистично значущо не відрізнявся. У хворих ХОЗЛ без АГ рівень NO в повітрі, що видихається, не відрізнявся від такого у групах із нормальними показниками ФЗД. Рівень NO в повітрі, що видихається, був достовірно значущо підвищений у пацієнтів без ознак обструкції зі встановленою АГ.

У стабільному стані у хворих на ХОЗЛ показник Sa O₂ крові хоча і знаходиться в межах допустимої норми, проте був достовірно знижений в групі ХОЗЛ у поєднанні з АГ в порівнянні з групою ХОЗЛ без АГ. І в порівнянні з групами без ознак бронхообструкції показник Sa O₂ статистично значущо був знижений тільки в 2 групі. У хворих на ХОЗЛ у поєднанні з АГ показник Sa O₂ крові хоча і був наближений до нижньої межі норми, достовірно нижче за показники групи хворих ХОЗЛ без АГ і груп без ознак бронхообструкції. Таким чином, АГ у хворих з ХОЗЛ є додатковим чинником, що сприяє розвитку гіпоксії.

Рівень e-1 плазми крові, NO в повітрі, що видихається, і SaO2 крові в групах порівняння залежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ

Групи та стадії	E-1		NO		Sa O2	
	M ± m, пг/мл	p	M ± m, ppb	p	M ± m, %	p
I (n=14):	0,78 ± 0,08	p1-2 > 0,05 p1-3 = 0,061	9,07 ± 1,87	p1-2 > 0,05 p1-3 > 0,05	95,64 ± 0,43	p1-2 = 0,049 p1-3 = 0,071
I (n=4):	0,83 ± 0,04	p1-4 > 0,05 pI-II < 0,05	8,25 ± 1,97	p1-4 > 0,05 pI-II > 0,05	95,50 ± 0,96	p1-4 = 0,092 pI-II > 0,05
II (n=5):	0,69 ± 0,04	pI-III > 0,05 pII-III < 0,01	6,40 ± 0,68	pI-III > 0,05 pII-III > 0,05	95,80 ± 0,80	pI-III > 0,05 pII-III > 0,05
III (n=5):	0,86 ± 0,01	pII-2I > 0,05 pIII-2III > 0,05	11,12 ± 5,3	pII-2I > 0,05 pIII-2III > 0,05	95,00 ± 0,71	pII-2I > 0,05 pIII-2III > 0,05
2 (n=11):	0,80 ± 0,03	p2-3 = 0,082 p2-4 > 0,05	13,27 ± 2,94	p2-3 > 0,05 p2-4 > 0,05	94,36 ± 0,45	p2-3 < 0,01 p2-4 < 0,01
I (n=4):	0,77 ± 0,04	pI-III > 0,05 pI-IV > 0,05	15,00 ± 6,00	pI-III > 0,05 pI-IV > 0,05	95,00 ± 1,08	pI-III > 0,05 pI-IV > 0,05
III (n=5):	0,82 ± 0,07	pIII-IV > 0,05	12,60 ± 4,95	pIII-IV > 0,05	94,00 ± 0,55	pIII-IV > 0,05
IV (n=2):	0,85 ± 0,09		11,50 ± 2,50		94,00 ± 0,01	
3 (n=7):	0,54 ± 0,09	p3-4 < 0,05	7,00 ± 0,58	p3-4 < 0,01	96,67 ± 0,33	p3-4 > 0,05
4 (n=7):	0,77 ± 0,05		12,14 ± 1,47		96,57 ± 0,30	

ВИСНОВКИ

1. При наявності АГ у пацієнтів з ХОЗЛ переважають хворі III-IV стадій.
2. Незважаючи на однакову інтенсивність паління, вища НЗ формується у хворих на ХОЗЛ за відсутності супутньої АГ.
3. При ХОЗЛ без АГ найбільш високі показники ЕД визначаються на початку захворювання, потім вони стабілізуються, а по мірі прогресування бронхообструкції знову погіршуються.

4. При підвищенні концентрації e-1 у хворих з ХОЗЛ, незалежно від наявності АГ, компенсаторного підвищення рівня NO в повітрі, що видихається, не настає, таким чином, клінічні прояви ЕД у цієї категорії хворих можуть наставати раніше.
5. АГ у хворих із ХОЗЛ є додатковим чинником, що сприяє розвитку гіпоксії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абидов А.Д. Артериальная гипертензия при хронических обструктивных заболеваниях легких // Азерб. мед. журнал. – 1984. – №8. - С. 57-59.
2. Александров А.И. Легочная гемодинамика и функциональное состояние сердца при хронических неспецифических заболеваниях легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1992. – 34с.
3. Биохимические маркеры воспаления и обструкции бронхов / Кулакова Н.В., Невзорова В.А., Лукьянова П.Л., Гельцер Б.И. // Клиническая медицина. – 2000. – Т. 78, № 3. – С. 36-39.
4. Бобров В.А., Поливода С.Н., Фуштейн И.М. Системная артериальная гипертензия при хронических обструктивных заболеваниях легких и некоторые вопросы ее патогенеза // Актуальные вопросы патологии сердечно-сосудистой системы и органов дыхания: Тез. докл. XII респ. науч. конф. - К., 1981. – Т.2. – С.13.
5. Бобров В.А., Фуштейн И.М., Боброва В.И. Системная артериальная гипертензия при хроническом обструктивном бронхите: современные взгляды и новые понимания // Клинич. медицина. – 1995. – №3. – С.24.
6. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад национального ин-та и Всемирной организации здравоохранения. - М., 1996. – 161 с.
7. Волков В.Г. Бронхиальная астма и артериальная гипертензия // Терапевтический архив. – 1985. – Т.57, №3. – С.53-54.
8. Жданов В.Ф. Клинико-статистическая характеристика больных неспецифическими заболеваниями легких с системной артериальной гипертензией // Актуальные проблемы пульмонологии. - Л., 1991. – С.89-93.
9. Жданов В.Ф. Системная артериальная гипертензия у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1993. – 38.
10. Звягина Т.В., Аникеева Т.В., Белоконов Т.М. Клиническое значение изменений метаболизма окси-

да азота в пульмонологии // Укр. пульмонол. журнал. – 2002. – № 1. – С. 66-68.

11. Мухарлямов Н.М. Легочное сердце. – М.: Медицина, 1973. – 263с.

12. Мухарлямов Н.М., Саттбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Кардиология. – 1974. – Т.34, №12. – С.55-61.

13. Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Окись азота и геморегуляция легких // Пульмонология. – 1997. – № 2. – С. 80-85.

14. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленков Ф.В. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких при сочетании с артериальной гипертензией // Российский кардиол. журнал. – 2000. – №2 (22) – С. 20-25.

15. Особенности легочной микроциркуляции и функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой с системной артериальной гипертензией / Жданов В.Ф., Амосов В.И., Синицина Т.М., Ярцева Е.Э. // Терапевтический архив. – 1991. – Т.63, №10. – С.144-146.

16. Показатели функции эндотелия у больных ХОЗЛ различной степени тяжести. / Ефимов В.В., Блажко В.И., Воейкова Л.С. [и др.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2005. – № 4. – С. 44-47.

17. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія": Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. – К., 2007. – 146.

18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, Updated 2008 [Электронный ресурс] // GOLD website <http://www.goldcopd.com/>.

19. Rahman I., Mac Nee W. Oxidant – antioxidant imbalance in smokers and COPD // Thorax. – 1996. – Vol. 51. – P. 348-350.

20. Tsoumakidou M, Tzanakis N, Chrysofakis G, SiafakasNM. Nitrosative stress, heme oxygenase-1 expression and airway inflammation during severe exacerbations of COPD // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P. 1911-1918.



УДК 616.24-002.5-089

І.В. Корпусенко*,
П.Є. Бакулін**,
Ю.Ф. Савенков***

ЕФЕКТИВНІСТЬ МОДИФІКОВАНИХ КОЛАПСОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Дніпропетровська державна медична академія*
кафедра хірургії № 2

(зав. – д. мед. н., доц. О.Б. Кутовий)

ОКЗ «Криворізький протитуберкульозний диспансер № 2»**

(гол. лікар – Д.В. Севенко)

ДОККЛПО «Фтизіатрія»***

(гол. лікар – д. мед. н., проф. Д.Г. Крижанівський)

м. Дніпропетровськ

Ключові слова: фіброзно –
кавернозний туберкульоз,
торакопластика, колапсохірургія

Key words: fibrotic – cavern
pulmonary tuberculosis,
thoracoplasty, surgical collapse

Резюме. Изучены результаты торакопластик у 82 больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких. 54 больным торакопластика выполнялась по классической методике Graf–Гильмана–Semb. 28 больным выполнялись колапсохирургические вмешательства по собственным методикам, которые применялись дифференцированно, в зависимости от локализации и размеров каверны. Повышение эффективности торакопластики возможно путем дифференцированного использования оптимальных методик в зависимости от локализации и размеров каверны. Доказано увеличение количества больных с закрытием каверны после оперативных вмешательств по разработанному методикам на 37,4 %.

Summary. The results of thoracoplasty in 82 patients with fibrotic – cavern pulmonary tuberculosis were studied. 54 patients underwent thoracoplasty according to classic Graf–Gilman–Semb's method. 28 patients underwent collapse surgical interventions by own outhors' techniques used differentially depending on localization and sizes of the cavern. Increase of thoracoplasty efficiency may be achieved by means of differential usage of optimal procedures depending on localization and sizes of the cavern. It was proved that number of patients with closure of the cavern after surgical interventions performed by developed procedures increased by 37,4 %.

Сучасний туберкульоз легень характеризується зростанням розповсюджених, поліхіміо-резистентних форм, множинних деструкцій, прогресуючим перебігом [1,4]. Успіхи протокольного та стандартизованого лікування хворих з вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ) не перевищують 70-80 %, а серед хворих на хронічний туберкульоз (ХТБ) – 10-15% [3,4]. У таких умовах вирішити проблему лікування хворих, особливо з категорією розповсюдженого туберкульозу (РТБ, ХТБ), тільки за допомогою однієї резекційної хірургії неможливо. В останній час зростає роль та значення колапсохірургічних методів закриття порожнин деструкції в легені [1,2,4]. Визначення місця колапсохірургії в комплексному лікуванні хворих сучасним туберкульозом є актуальною проблемою.

Метою нашого дослідження було підвищення ефективності колапсохірургічних втручань на основі розроблених нових оперативно-технічних методик та диференційованих показань до їх застосування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для визначення основних недоліків класичної методики верхньо-задньої паравертебральної торакопластики Graf-Гільмана-Semb нами проведений ретроспективний аналіз 54 історій хвороб хворих, яким застосували лікувальну торакопластику. Чоловіків було 43, жінок – 11. За віком хворі розподілялися таким чином : до 20 років – 2 хворих, від 21 до 40 років – 37 чоловік, 40 – 60 років – 15. Апікально – задня локалізація каверни визначалась у 32 хворих, передне – медіастинальна – у 4, нижньочасткова – у 4 хворих. У 14 хворих спостерігалась *сacum magnum*. Монорезистентність МБТ визначена у 8 випадках, поліхіміорезистентність – у 16, мультирезистентність – у 6, та поширена резистентність відмічена у 24 хворих. Об'єм виконаної торакопластики з резекцією менш 5 ребер відмічений у 5 хворих, 5 ребер – 16, 6 ребер – 6, 7 ребер – 27.

Основну групу склали 28 хворих, які оперовані із застосуванням власних модифікацій екстраплевральної торакопластики та локального екстраплеврального пневмолізу. З апікально – задньою локалізацією каверни в основній групі було 10 хворих, з гігантською каверною - 5 хворих, з передньо – медіальною локалізацією - 5 хворих, 4 – з нижньочастковою та 4 хворих – з двобічним фіброзно – кавернозним туберкульозом.

У хворих з апікальною локалізацією фіброзної каверни застосовувалась розроблена нами

методика (патент № 42180), основними моментами котрої була фіксація мобілізованої верхівки легені двома півкісетними швами до 6 міжребер'я та щільне заповнення екстраплевральної підлопаткової порожнини колагеном.

У хворих із гігантськими кавернами після мобілізації верхівки легені та її декостації - виконувалась оклюзія з перетином часткового або сегментарного бронха і введення в каверну мікродренажу для введення протитуберкульозних препаратів (патент № 39298).

У хворих із передньою та передньо – медіальною локалізацією каверни виконувалась верхньо-задня торакопластика з повним (від грудини до поперекових відростків) видаленням перших трьох ребер, апіколізом та колагенопластикою.

У хворих із нижньочастковою (С₆) локалізацією каверни ми виконували за розробленою нами методикою екстраплевральний пневмоліз з резекцією трьох ребер в зоні каверни, зі створенням м'язового бандажу над каверною та заповненням утвореного простору колагеном.

У хворих із двобічним фіброзно – кавернозним туберкульозом легень з апікальною локалізацією каверн нами застосовувалась методика етапного колапсохірургічного лікування. З боку більшого ураження виконувалась 5 реберна торакопластика, а через 3-4 місяці з контрлатерального боку локальний екстраплевральний пневмоліз за розробленою методикою.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показання до застосування лікувальної торакопластики в групах хворих, що досліджувались, було класичним та єдиним: односторонній фіброзно – кавернозний туберкульоз легень в стадії стабілізації, з каверною в верхній частці або С₆ при помірній вогнищевій дисемінації.

За нашими даними, верхньо – задня паравертебральна 7 реберна торакопластика, що виконана без урахування розмірів та локалізації каверни, клінічної форми туберкульозу, призводила до недостатнього колапсу верхівки легені, на 37,5 % зменшувала ЖЕЛ на стороні операції, у всіх хворих супроводжувалась вираженим косметичним дефектом. Клінічна ефективність (закриття каверни, абацилювання) через 12 місяців після операції відмічена у 44,4 % хворих. Через 12 місяців у 13,1 % відмічено загострення специфічного процесу з летальністю від прогресування туберкульозу.

У хворих з апікальною локалізацією фіброзної каверни після оперативного втручання за розробленою нами методикою (патент № 42180) при цитоморфологічному дослідженні біопсій-

ного матеріалу, що був взятий з колабованих ділянок легені, встановлено, що формування пневмофіброзу настає на 1,5 – 2 місяці раніше,

ніж у хворих із заповненням підлопаткової порожнини власним екстравазатом.



Рис. 1. Рентгенограма П. до операції - екстраплевральної колагенопластики (патент № 42180)

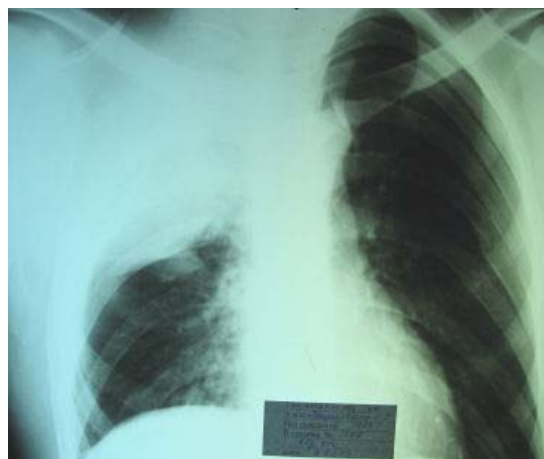


Рис. 2. Рентгенограма П. через 1 міс. після операції

Результати лікування в групах хворих надані в таблиці 1.

Таблиця 1

Ефективність лікувальної торакопластики через 6 місяців після операції

Показники	Групи хворих,%	
	основна (n = 28)	порівняння (n = 54)
Абацилювання		
Закриття каверни	81,8	44,4
Поліпшення, стабілізація процесу	12	14,8
Бацилярна мокрота	4,2	27,7
Деформована каверна		
Прогресування тубпроцесу, летальність	2	13,1

ВИСНОВКИ

1. Підвищення ефективності лікувальної торакопластики можливо досягти не за рахунок розширення її «по вертикалі та горизонталі», а шляхом диференційованого застосування оптимальних методик у залежності від локалізації та розмірів каверни.

2. Застосування розроблених методик хірургічного колапсу легені дозволило збільшити кількість хворих із закриттям каверни на 37,4%.

3. Враховуючи отримані результати, слід віддавати перевагу в хірургії туберкульозу легень, більш широко застосовувати колапсохірургічні втручання з плевроколагенопластикою.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андренко А. А., Омельчук Д. Е. Остеопластическая торакопластика с одномоментной резекцией легкого в хирургии распространенного деструктивного туберкулеза легких //Проблемы туберкулеза и болезней легких.- 2003.- № 2.- С. 39-40.
 2. Богуш Л.К. Хирургическое лечение туберкулеза легких. – М.: Медицина, 1979.- 292 с.
 3. Дужий І.Д. Екстраплевральна торакопластика та її місце в умовах епідемії туберкульозу //Клінічна хірургія.- 2003.- № 8. - С. 38-40.

4. Коллапсохирургические операции у больных лекарственно – устойчивым туберкулезом легких / Радионов Б.В., Калабуха И.А., Хмель О.В., Савенков Ю.Ф. // Материалы 8 – го Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 488.
 5. Наумов В. Н., Шайхаев А. Я., Тестов В. В. Торакомиопластические операции в хирургии туберкулеза легких // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1991. – № 7. – С. 46-48.
 6. Николаев И.С. Роль и эффективность торакопластики в комплексной терапии туберкулеза

легких // Проблемы туберкулеза. – 1976. – № 4. – С. 17-20.

7. Торакопластика / Радіонов Б.В., Савенков Ю.Ф., Дужий І.Д. [та ін.]. – Дніпропетровськ.: Дніпро-ВАЛ, 2007. – 181 с.

8. Репин Ю.М. Лекарственно – устойчивый ту-

беркулез легких: хирургическое лечение. – СПб.: Гиппократ, 2007. – 168 с.

9. Фещенко Ю.І. Стан надання фтизіатричної допомоги населенню України // Матеріали IV з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України : тез. доп. – К., 2008. – С. 7-9.



УДК 616-001.17-098

О.Ю. Сорокіна

ОРГАНОПРОТЕКТИВНА КОРЕКЦІЯ РОЗЛАДІВ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ ІЗ ТЯЖКОЮ ТЕРМІЧНОЮ ТРАВМОЮ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО
(зав. – д. мед. н., проф. О.М. Клигуненко)

Ключові слова: опіки, опіковий шок, опікова токсемія, опіковий сепсис, нутритивна підтримка
Key words: burns, burn shock, burn toxemia, burn sepsis, nutrition

Резюме. Обследовано 115 больных с тяжелой ожоговой травмой. Обследованы пациенты с площадью ожога от 25% до 70% общей поверхности тела (площадь глубокого ожога от 1 до 40%). Разработан и внедрен алгоритм нутритивной поддержки у больных с критическими ожогами. Выбор тактики нутритивной поддержки у больных с ожогами определялся тяжестью течения ожоговой болезни, возможностями естественного перорального питания, состоянием желудочно-кишечного тракта.

Summary. 115 patients with severe burn injury were examined. The total body surface areas (TBSA) of the burn injury in these patients were from 25 to 70 %. TBSA of deep burns were from 1 to 40%. Optimal nutrition algorithm for critically ill patients with severe burn injury was defined. The optimal nutrition therapy was defined by the severity of the thermal disease, possibility of oral nutrition and the status of gastrointestinal tract.

При термічній травмі з загальною площею опіку понад 10% поверхні тіла у дорослих, 5-7% – у дітей і людей літнього віку розвивається опіковий шок із подальшим перебігом опікової хвороби, яка характеризується комплексом патологічних змін, що виникають в організмі у відповідь на дію термічного агента. У патогенезі гострого періоду опікової хвороби провідне місце належить системним розладам. В основі переходу від дисфункції до функціональної недостатності, а потім і до неспроможності всіх органів і систем лежить виснаження енергетичних процесів в організмі обпаленого.

У пацієнтів із тяжкими опіками гострий період опікової хвороби являє собою складне завдання для метаболічної і нутриційної терапії, яка триває до повного відновлення шкіри і приживання трансплантантів [6, 12]. Синдром гіперметаболізму-гіперкатаболізму при опіках харак-

теризується дисрегуляторними змінами з різким збільшенням потреби в енергії і пластичному матеріалі, з одного боку, і – з іншого боку, паралельним розвитком патологічної толерантності тканин організму до «звичайних» нутрієнтів [10]. У генезі післяопікової гіперглікемії велику роль відіграє продукція АКТГ, кортизолу та інших катаболічних гормонів [2].

Простою та ефективною стратегією анаболізму для пацієнтів із тяжкими опіками є вирізання некротичних тканин, профілактика і лікування сепсису, живлення високопротеїновими продуктами. Усім пацієнтам із термічною травмою ще в шоківому періоді разом із загальноприйнятими заходами інтенсивної терапії рекомендовано активно проводити ранню ентєральну підтримку [5]. Правильна організація її є основним чинником успішного харчування пацієнтів у критичному стані, тому істотну

допомогу в цьому надає використання протоколів харчування [11].

Метою нашої роботи були розробка і впровадження у клініку алгоритму нутритивної підтримки хворих із критичними опіками.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами обстежено 115 хворих із тяжкою опіковою травмою, доставлених у першу добу до відділення анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ) центру термічної травми та пластичної хірургії (міська клінічна лікарня №2 м. Дніпропетровська). При проведенні оцінки тяжкості термічного пошкодження враховували глибину термічного ураження, площу загального і глибокого опіку [4, 8].

У пацієнтів 1 групи (n=35) площа загального опіку досягала 34,2±3,1% (при площі глибокого опіку 1,2±0,2%). У постраждалих 2 групи (n=38) площа загального опіку складала 39,5±4,5% (8,3±3,7% глибокого опіку). До 3 групи постраждалих (n=42) були віднесені хворі з критичними опіками при середній площі загального опіку 55,6±15,0%, площа глибокого опіку у них досягала 27,5±6,9%.

При надходженні у відділення всім пацієнтам проводилась діагностична і лікувальна програма згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги постраждалим із термічними опіками (Наказ МОЗ України від 07.11.2007, № 691).

Вибір тактики нутритивної підтримки у хворих з опіками визначався тяжкістю перебігу опікової хвороби, можливостями природного перорального харчування, станом шлунково-кишкового тракту.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами проведений аналіз сучасних найбільш значущих для клінічної практики проблем, що виникають при проведенні нутритивної підтримки у хворих із тяжкою опіковою травмою. Узагальнення результатів проведених досліджень дозволило нам обґрунтувати доцільність розробки та впровадження алгоритму корекції розладів енергетичного обміну у хворих із тяжкою термічною травмою на базі ВАІТ Дніпропетровського центру термічної травми та пластичної хірургії, сутність якого полягає у наступному.

Корекція метаболічних порушень у хворих з опіками починається з першої доби стадії опікового шоку і направлена на забезпечення безпечного початку проведення нутритивної підтримки. При надходженні після оцінки тяжкості термічного пошкодження, при наявності опікового шоку, лікування пацієнта проводилось у

ВАІТ. З метою нормалізації об'єму циркулюючої крові, відновлення гемодинамічної стабільності, поліпшення тканинної перфузії, забезпечення адекватної доставки кисню і збереження адекватного рівня споживання кисню тканинами проводилась інфузійна терапія кристалоїдами. Через 12 годин після опіку використовували гідроксидетилкрохмалі.

При великих опіках для забезпечення постійного градієнту між температурою тіла постраждалого і температурою навколишнього середовища підтримували «температуру комфорту».

Евакуація шлункового вмісту проводилась після установки назогастрального зонду з наступним лаважем шлунку холодним глюкозо-електролітним розчином. Проводили оцінку функціональної здатності шлунково-кишкового тракту (ШКТ). При відсутності парезу, наявності перистальтики кишечника призначали активну регідратацію постраждалого через назогастральний зонд шляхом безперервного краплинного введення глюкозо-електролітних розчинів. Середньодобовий об'єм регідратації через зонд (за відсутності явищ гастростазу) у першу добу складав 1,0-2,0 літри.

Для проведення профілактики шлунково-кишкових кровотеч використовували внутрішньовенне введення блокаторів протонної помпи парієтальних клітин. Місцеве лікування включало чергування антацидних («Maalox») і обволікуючих («Смекта») препаратів, які вводилися ентерально або через назогастральний зонд у загальноприйнятних дозах.

З другої доби опікового шоку об'єм інфузії зменшували на 50% від об'єму першої доби. Виходячи з концепції по обмеженню введення глюкози і використанню субстратів з інсулін-незалежним метаболізмом, перевага віддавалась субстратам, які мають додаткову протективну дію на мікросудини, ендотеліальні клітини і сприяють антиоксидантному захисту (фруктоза, сукцинат, амінокислоти) [8]. Так, з 1-2 доби опікової хвороби внутрішньовенно краплинно вводили реамберин (субстрат циклу Кребса) до 400 мл/добу протягом 4-10 днів залежно від тяжкості захворювання.

Враховуючи факт поліпшення утилізації глюкози навіть за наявності резистентності до інсуліну під впливом актовегіну, з 2 доби опікового шоку 1 раз на добу вводили його внутрішньовенно в дозі 2,5 г протягом 5-7 діб. За наявності тяжкого термічного пошкодження використання актовегіну покращувало обмін кисню. Рівень глікемії залишався в межах значень норми протягом усього періоду інтенсивної

терапії [1]. У групі хворих використання розчину 10% фруктози у складі інфузійно-трансфузійної терапії з 2 доби опікового шоку сприяло заповненню енергетичних витрат і оптимізації вуглеводного обміну [3].

При опіках, менших за 15% поверхні тіла, при неускладненому перебігу опікової хвороби та помірному порушенні обміну призначалася висококалорійна дієта №11 з високим вмістом білку.

У хворих із тяжкими опіками нутритивна підтримка призначалася на фоні стабілізації вітальних функцій, при відсутності явищ шлункового застою, після оцінки функції ШКТ. У хворих 2 і 3 груп ентеральне харчування було методом вибору нутритивної терапії. При незбереженій функції ШКТ у пацієнтів 3 групи з 2 доби після опіку починалося парентеральне харчування.

При частково збереженій функції ШКТ у хворих із тяжкими опіками і постраждалих із критичними опіками використовували комбінацію парентерального харчування з ентеральним, яке починалось із введення напівелементарної суміші Пептамен (Nestle Nutrition). Пептамен містить гідролізовані сироваткові білки (олігопептиди), які не потребують шлункового гідролізу. Суміш не містить лактози, що запобігало гастроінтестинальному дискомфорту і виникненню діареї у постраждалих.

При збереженій функції ШКТ хворим із тяжкими опіками з другої доби опікового шоку призначали збалансовані полімерні суміші – Клінутрен (Nestle Nutrition) або Фрезубін Оригінал із харчовими волокнами (Fresenius Kabi). Живильні суміші вводили у необхідній концентрації, в режимі цілодобового введення ентерального харчування та з малою швидкістю. Перевагою такого режиму харчування були підвищена толерантність до гіпертонічних сумішей, толерантність до ентерального харчування у тяжких пацієнтів, зниження затримки суміші у шлунку, вірогідності аспірації та частоти розвитку діареї. При виборі суміші віддавали перевагу готовим до вживання рідким стерильним харчовим сумішам, які містять харчові волокна, імунонутрієнти (глутамін, аргінін, омега-3 жирні кислоти). Харчові волокна стимулюють і захищають слизову оболонку кишки, запобігають транслокації патогенної флори. При початковій гіперглікемії (більше 7 ммоль/л) використовувати полімерні харчові суміші типу «Клінутрен Діабет» (Nestle Nutrition) з помірним вмістом жиру та вуглеводів, яка містить харчові волокна.

З другої доби опікового шоку всім пацієнтам

до терапії підключали обов'язкові очисні клізми, які робили 1-2 рази на добу до відновлення евакуаторної функції кишечника.

На 3-4 добу після опіку розвивається гостра опікова токсемія, або синдром ендогенної інтоксикації, який є основним проявом опікової хвороби до 10-12 діб після травми. Стадія токсемії характеризується вираженою інтоксикацією, наростаючими явищами гіперметаболічного гіперкатаболізму, швидко прогресуючою втратою маси тіла, виснаженням вісцелярного пулу білків, зростаючою анемією, високим ризиком розвитку гострого ерозивно-виразкового ураження гастродуоденального відділу ШКТ і явищами органної недостатності. Тому основним завданням нутритивної підтримки хворих після опіку в стадії токсемії були мінімізація явищ гіперметаболічного гіперкатаболізму і прогресуючої імуносупресії, збереження трофічного гомеостазу, подальше забезпечення структурної цілісності і функціональної діяльності ШКТ, еубіотичний контроль кишкового мікробіоценозу, мінімізація транслокації мікробів і їх токсинів у кров, проведення кишкової детоксикації та забезпечення репаративних процесів.

Протягом перебігу стадії токсемії, залежно від ступеня вираженості останньої, об'єм інфузійної терапії становив від 20 до 60 мл/кг маси тіла на добу та коригувався з урахуванням об'єму введеної суміші для ентерального харчування.

Проводили методи кишкової детоксикації. По-перше, призначалися сорбційні інтракорпоральні методи. При лікуванні ентеросорбентами (ентеросгель) враховували їх захисну дію на структуру тонкої кишки, стабілізуючий вплив на ентерогематичний бар'єр зі збереженням клітин лімфодних фолікулів, функцію слизової оболонки з покращенням процесів мембранного травлення та всмоктування [9]. Лікувальна дія ентеросорбції була зумовлена фіксацією та виведенням із шлунково-кишкового тракту бактеріальних токсинів, ендогенних продуктів секреції та гідролізу, біологічноактивних сполук, сорбцією патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, усуненням або послабленням токсико-алергічних реакцій, зниженням метаболічного навантаження на органи екскреції та детоксикації, стимуляцією моторики кишечника. Кишкова трубка в умовах опікової хвороби є типовим органом-мішенню. Тому продовжували очищення ШКТ, використовували очисні клізми, які призводили до зниження вмісту сечовини, креатиніну в плазмі крові.

Опікові хворі в стадії токсемії вимагають посиленого харчування. Наслідком глибокого

катаболічного стану, під час якого всі основні тканини організму використовуються для підтримки подвоєного рівня обміну, є постійна і значна (до 1 кг на добу) втрата ваги хворим. Тому всім хворим із поширеними опіками тіла після стабілізації рідинного балансу, тобто через 24-36 годин після травми, проводили посилене харчування. У хворих із невеликими опіками проводили часте дробове харчування до 5-6 разів на добу. Загальний калораж становив 2600-3000 ккал/добу відповідно до формули Куррери (загальний калораж = (25 ккал/кг ваги) + 40 ккал на кожний % обпаленої поверхні тіла).

Ентеральне харчування у хворих із термічним пошкодженням у стадії токсемії проводили у випадках, коли вживання їжі через рот було недостатнім. При виборі суміші віддавали перевагу готовим до вживання рідким стерильним ентеральним діетам, які містять харчові волокна. У пацієнтів із критичними опіками з вираженим катаболізмом, коли тільки ентеральне харчування не дозволяло компенсувати втрати і дефіцит протеїнів, проводили парентеральне харчування. Це дозволяло підтримувати водно-електролітний обмін і кислотно-основну рівновагу, забезпечувати організм енергетичними і пластичними субстратами, всіма необхідними вітамінами, макро- і мікроелементами.

Якщо приймали рішення про парентеральне харчування у стадії токсемії, препаратами вибору були амінокислоти Гепа напрямку – Аміноплазмаль ГЕПА 10% (B.Braun), Аміностерил Н-Гепа 8% (Fresenius Kabi) або Гепасол НЕО (Ніжфарм). Виходили із переваг цих розчинів – збільшення концентрації амінокислот з розгалуженим ланцюгом (ізолейцину, лейцину і валіну) і зниження концентрації ароматичних амінокислот (фенілаланіну і тирозину), що дозволяло проводити профілактику і лікування печінкової недостатності і печінкової енцефалопатії.

При розвитку дисбактеріозу змінюється склад кишкової флори, з'являються великі або маленькі ділянки слизової оболонки кишечника, позбавлені захисної «мікробної плівки». Тому лікували дисбактеріоз за допомогою пробіотиків – препаратів із живих, нешкідливих для організму людини бактерій, що пригнічують зростання, розмноження хвороботворних і умовно-хвороботворних мікроорганізмів, які викликають гострі кишкові захворювання і ендотоксикоз (біфіформ, йогурт, лактобактерин, лінекс, біоспорин). Постраждали з опіками приймали бактеріопрепарати не менше 2 тижнів (до 3-5 тижнів).

Особливістю обмінних порушень, які спостерігаються при високоінвазивній рановій інфекції, є розвиток гіперметаболізму, коли превалює білкова недостатність, прогресує опікове виснаження, розвивається адинамічна астения та поліорганна дисфункція. Тому необхідній об'єм аліментації постраждалих у стадії септико-токсемії – 35-45 ккал/кг добу, білок 1,5-2,0 г/кг (Крилов К.М., Луфт В.М., Козулін В.В. та інш., 2006). Вітамінні і мінеральні сполуки з коефіцієнтом 1,5-2,0 від добової норми (рекомендується підвищити дозу аскорбінової кислоти до 0,5-1 г/кг, тіаміну до 5-10 міліграма/кг, піридоксину до 5-10 мкг/кг, токоферолу до 400 МО, цинку до 30 мг/добу, селену до 200 мкг/добу, омега-3 жирних кислот до 4 г/добу).

У хворих із тяжкими опіками у стадії септико-токсемії реалізацію активної нутритивної підтримки проводили природним пероральним шляхом (лікувальний раціон + сипінг). Призначалась високобілкова стандартна дієта №11 із включенням харчових волокон, які володіють пребіотичними властивостями. В період відновлення харчування через рот першим кроком пероральної нутритивної підтримки вважали методику «збагачення натуральних продуктів» за допомогою додаткового харчування – Кальшейк (Фрезеніус Кабі). Використовували сипінг (Sip Feeding) – пероральний прийом ентеральної дієти через трубочку маленькими ковтками. Пацієнти поволі випивали по 150-200 мл суміші протягом дня в проміжках між їжею.

Виникнення септичного вогнища і наступна за ним реакція організму створюють всі умови для розвитку органної неспроможності, що впливає на утилізацію субстратів (Костюченко А.Л., Железний О.К., Шведов А.Г., 2001). Підвищена утилізація амінокислот, як для синтезу білку, так і як джерела енергії, не змінює посиленої мобілізації м'язового і вісцелярного білку, зберігаючи аутокатаболізм, незважаючи на енергійну нутритивну підтримку. Тому як доповнення до ентерального доступу у хворих з опіковим сепсисом, при неможливості оптимізації останнього, застосовували парентеральне живлення. При проведенні парентерального живлення використовували розчини амінокислот із високим вмістом азоту (понад 1,5 г/л, Аміновен 15%), що володіють високою біологічною цінністю, у поєднанні з розчинами глюкози середньої концентрації (15%), а також Інтраліпідом 10%. На сьогодні у відділенні АІТ Дніпропетровського центру опікової травми використовуємо готові контейнери «три в одному» з розчинами амінокислот, глюкози і жирос

вої емульсії – Кабівен Центральний (Fresenius Kabi, Німеччина).

До критеріїв ефективності нутритивної підтримки, що проводиться в опікових хворих, належать: нормалізація споживання кисню, зниження ступеня гіперкатаболізму, зниження ступеня гіперметаболізму, позитивний азотистий баланс, прискорення відновлення втраченого шкірного покриву після аутодермопластики, вираженість і перебіг органної дисфункції, регрес вищ системної запальної відповіді [5].

При надходженні у відділення АІТ Дніпропетровського опікового центру у постраждалих з тяжкими опіками загальний білок у сироватці крові складав у середньому $56,9 \pm 5,6$ г/л, а на 3-4 добу захворювання рівень його знижувався до $54,2 \pm 3,1$ г/л, що свідчило про гіпопротеїнемію. Показники альбуміну виявляли тенденцію до зниження протягом усього періоду опікового шоку. При надходженні підвищені середні значення креатиніну сироватки крові до $121,4 \pm 15,6$ ммоль/л у пацієнтів знижувалися на 20% від вихідного стану на 3 добу після опіку. Протягом першої доби у пацієнтів мала місце гіперглікемія ($7,1 \pm 1,3$ ммоль/л), яка в динаміці знижувалася до $5,9$ ммоль/л без додаткового введення інсуліну. З 7 до 21 доби після опіку пацієнти мали нормоглікемію, показники креатиніну не виходили за межі норми, значення білку плазми крові знаходилися на нижній межі норми.

Після стабілізації вітальних функцій у всіх пацієнтів проведені некректомії із закриттям

опікової поверхні ксеношкірою (протягом 1-3 доби у пацієнтів 1 і 2 груп, на 3-5 добу після одержання опіку у пацієнтів 3 групи). Середній термін лікування у пацієнтів 1 групи склав $33,2 \pm 7,3$ дня. Всі пацієнти видужали без ускладнень. У пацієнтів 2 групи аутодермопластика проводилася на 23-28 добу після опіку. Середнє перебування на ліжку становило $69,4 \pm 17,2$ днів. Всі пацієнти видужали.

Етапні аутодермопластики починалися з 28-33 доби опікової хвороби у пацієнтів 3 групи. Середня тривалість лікування становила $83,6 \pm 22,9$ дня. Летальність становила 4,5% внаслідок перебігу тяжкого опікового сепсису та поліорганної недостатності.

ВИСНОВКИ

1. Незалежно від тяжкості опікового шоку, всім пацієнтам із термічними опіками доцільно призначати препарати антигіпоксичної дії (реамберин і актовегін) з 1-2 доби після опіку.

2. Лікувальна схема харчування з метою корекції енергетичних розладів у опікових хворих залежить від тяжкості термічної травми і стадії гострого періоду опікової хвороби.

3. Від повноцінності харчування залежить спроможність хворого переносити критичний стан, зумовлений перебігом тяжкої опікової хвороби, а проведення своєчасної, повноцінної нутритивної підтримки у критичних хворих має органопротективний характер.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Актовегін в комплексной терапии больных с обширными термическими поражениями / Клигуненко Е.Н., Сорокина Е.Ю., Лещев Д.П. [и др.] // Біль, знеболення та інтенсивна терапія. – 2007. – №3, додаток. – С. 69-71.

2. Герасимова Л.И. Острая ожоговая токсемия // Сборник работ «Патофизиология крови. Экстремальные состояния» / Под ред. А.И. Воробьева, Н.А. Горбуновой. – М.: Триада Фарм, 2004. – С.92-103.

3. Использование субстратов с инсулиннезависимым метаболизмом в период ожогового шока / Клигуненко Е.Н., Слесаренко С. В., Сорокина Е.Ю. [и др.] // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2007. – №3. – С. 28-29.

4. Інтенсивна терапія опікової хвороби: Навчально-методичний посібник / Клигуненко О.М., Лещев Д.П., Слесаренко С.В. [та ін.] – Дніпропетровськ: Пороги, 2004. – 184 с.

5. Нутриционная поддержка пострадавших с термической травмой: учебно-методическое пособие / Крылов К.М., Луфт В.М., Козулин В.В. [и др.] – Санкт-Петербург: 2006. – 44с.

6. Орлова О.В., Ливанов Г.А., Крылов К.М. Алгоритм инфузионно-трансфузионной терапии и ну-

триционной поддержки пострадавших с тяжелой термической травмой // Общая реаниматология. – 2005. – Т. 1., № 2. – С. 34-36.

7. Термические и радиационные ожоги: Руководство для врачей / Под ред. Л.И. Герасимовой, Г.И. Назаренко. – М.: Медицина, 2005. – 384с.

8. Усенко Л.В., Мальцева А.А., Мосенцев Н.Ф. Применение субстратов с инсулиннезависимым механизмом действия: метод. рекомендации. – Днепропетровск, 2007. – 46 с.

9. Энтеросорбция при ожоговой болезни: монография / Козинец Г.П., Боярская А.М., Осадчая О.И. [и др.]. – К.: Богдан, 2009. – 264с.

10. Herndon D.N., Tompkins R.G. Support of the response to burn injury // Lancet. – 2004. – Vol. 363, N 9424. – P. 1895-1902.

11. Soop M., Carlson G.L., Hopkinson J. Randomized clinical trial of the effect of immediate enteral nutrition colorectal surgery in an enhanced recovery protocol // Br. J. Surg. – 2004. – Vol. 91. – P. 1138-1145.

12. The risk factors and time course of sepsis and organ dysfunction after burn trauma / Fitzwater J., Purdue G.F., Hunt J.L., O'Keefe G.E. // J. Trauma. – 2003. – Vol. 54, N 5. – P. 959-966.

*А.М. Василенко,
С.О. Шейко*

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН У НИРКАХ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА ПРОЯВАМИ АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ ХСН ТА ФРАКЦІЇ ВИКИДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра терапії та сімейної медицини ФПО ДДМА
(зав.-д.мед.н., проф. А.М.Василенко)*

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, нирки, анемія, швидкість клубочкової фільтрації, мікроальбумінурія*

Key words: *chronic heart failure, kidneys, anemia, rate of glomerular filtration, microalbuminuria*

Резюме. *Изучены изменения в почках 179 больных пожилого возраста с ХСН ишемического генеза II-IV ФК с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и 97 больных со сниженной ФВ ЛЖ и проявлениями анемического синдрома (АС) без хронических заболеваний почек в анамнезе. Группу сравнения составили больные с ХСН II-IV ФК с сохраненной ФВ ЛЖ без АС. Контрольную группу составили 30 пациентов того же возраста без признаков ХСН и анемии. Установлено, что у больных пожилого возраста с ХСН с АС нарушения функции почек развиваются раньше- уже при II-III ФК ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, по сравнению с больными того же возраста с ХСН без АС. В большей степени они выражены при ХСН III-IV ФК со сниженной ФВ ЛЖ. У пациентов пожилого возраста с ХСН и проявлениями АС снижение скорости клубочковой фильтрации, уменьшение концентрационной и экскреторной способности почек к выделению креатинина проявляются при ХСН II-IV ФК со сниженной ФВ ЛЖ и при ХСН III-IV ФК с сохраненной ФВ ЛЖ. Увеличение отношения альбумин/креатинин развивается при II-III ФК ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, по сравнению с больными с ХСН без АС. Наблюдается отрицательная корреляционная связь ($r=-0,61$; $p<0,05$) ухудшения функции почек и тяжести ХСН и положительная связь между ухудшением функционального состояния почек и ФВ ЛЖ ($r=+0,59$; $p<0,05$).*

Summary. *Changes in the kidneys in 179 patients of elderly age with chronic heart failure (CHF) of ischemic genesis of II-IV functional class (FC) with preserved ejection fraction of the left ventricle (EF LV) and in 97 patients with decreased EF LV and manifestations of anemic syndrome (AS) without chronic kidneys diseases in anamnesis were studied. A group of comparison was made up of patients with CHF II-IV FC with preserved EF LV without AS. A control group was made up of 30 patients of the same age with CHF and anemia signs. It was determined that in elderly patients with CHF with AS disturbances of kidneys function develop earlier, already in II-III FC of CHF with preserved EF LV, as compared to the patients of the same age with CHF without AS. In the greater extent they are expressed in CHF III-IV FC with decreased EF LV. Inpatients of elderly age with CHF and manifestations of AS decrease of the rate of glomerular filtration, decrease of concentrational and excretion ability of the kidneys to excretion of creatinin are manifested in CHF II-IV FC with decreased EF LV and in CHF III-IV FC with preserved EF LV. Increase of ratio albumin/creatinin develops in II-III FC of CHF with preserved EF LV, as compared to patients with CHF without AS. A negative correlative connection ($r=-0,61$; $p<0,05$) of worsening of kidneys function and CHF severity and positive connection between worsening of functional state of kidneys and EF LV ($r=+0,59$; $p<0,05$) is observed.*

Нирки є одним з органів-мішеней, що рано залучається в патологічний процес при хронічній

серцевій недостатності (ХСН). Зниження серцевого викиду призводить до гіперфузії ниркової

тканини. Зростаюча ішемія ендотеліоцитів перитубулярних капілярів та фіброblastів зумовлює розвиток їх фіброзу, зниження продукції ниркового еритропоєтину, а в подальшому призводить до часткової втрати гормонопродукуючої здатності. Протеїнурия сприяє втраті еритропоєтину, трансферину та іонізованого заліза. Розвивається анемічний синдром (АС), що сприяє прогресуванню ХСН [3]. Тяжка ХСН III-IV функціонального класу (ФК) за NYHA часто асоційована з анемією. J.A.Ezekowitz та співавтори спостерігали анемію у 17% з 12065 хворих з ХСН [7]. Анемія визначає високий ризик серцево-судинних ускладнень, сприяє порушенню скоротливої здатності міокарда.

Раннім і надійним маркером ураження нирок є зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та мікроальбумінурия (МАУ) [2,4,5,8]. Доведена взаємозумовленість патологічних процесів серцево-судинної системи і нирок. Клінічне прогнозування кінцевих результатів дає змогу розглядати кардіо-ренальні взаємовідносини у даного контингенту хворих як нескінченний ланцюг подій, що складають кардіо-ренальний анемічний синдром [2,3]. Зниження ШКФ нерідко спостерігається у хворих з ХСН, особливо у людей похилого віку [6]. Зв'язок альбумінурії зі збільшенням ризику серцево-судинних захворювань і смертністю показаний у популяційних дослідженнях Framingham studi і дослідженні MRFIT.

Порушення функції нирок у хворих з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця вивчені досконало. У хворих похилого віку з ХСН та проявами анемічного синдрому порушення функції нирок вивчалось у поодиноких несистематизованих дослідженнях, тому не визначена їх роль в одночасному прогресуванні ХСН і хронічного захворювання нирок.

Мета дослідження: установити особливості змін функції нирок у хворих похилого віку з ХСН ішемічного генезу та проявами АС у залежності від стадії ХСН та ФВ лівого шлуночка.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 179 хворих (128 жінок та 51 чоловік) з ХСН ішемічного генезу II-IV ФК за класифікацією NYHA зі збереженою ФВ ЛШ (>45%) та 97 хворих (69 жінок та 28 чоловіків) із систолічною недостатністю та проявами АС (рівень гемоглобіну <120г/л). Середній вік хворих складав 67,1±5,91 року. Середня тривалість захворювання складала 7,11±3,91 року. Пацієнтів розподілили на 6 груп залежно від тяжкості ХСН та ФВ лівого шлуночка. Перша (1-ша) група 75

осіб II ФК ХСН, друга (2-га) група - 69 пацієнтів з III ФК ХСН, третя (3-я) група - 35 хворих з IV ФК ХСН зі збереженою ФВ ЛШ; четверта (4-та) група - 29 осіб II ФК ХСН, п'ята (5-та) група - 35 пацієнтів III ФК ХСН; шоста (6-та) група - 33 хворих з IV ФК ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. У хворих було діагностовано ІХС: стабільна стенокардія напруження I-III ФК (за Канадською класифікацією). У 55,1% хворих діагностовано гіпертонічну хворобу: у 70,1% хворих II стадії, у 29,9% хворих - III стадії. Групу порівняння склали 34 хворих похилого віку (10 чоловіків та 24 жінки) з ХСН ішемічного генезу II-IV ФК за класифікацією NYHA зі збереженою ФВ ЛШ (>45%) без АС. У групі порівняння хворих також розподілили залежно від тяжкості ХСН - група 1' - 11 хворих з II ФК ХСН, група 2' - 12 пацієнтів з III ФК ХСН; група 3' - 11 осіб з IV ФК ХСН. Контрольну групу склали 30 пацієнтів (9 чоловіків та 21 жінка) того ж віку без ознак ХСН, анемії та бронхо-легеневої патології. Хворі основної групи, групи порівняння та контрольної групи були співставні за віком, статтю, тривалістю захворювання та індексом маси тіла.

Критеріями виключення з дослідження були: анемія, попередня до ХСН, гострий коронарний синдром, хронічні обструктивні захворювання легень, онкологічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту. В дослідження не включали хворих із первинними захворюваннями нирок: гострим та хронічним пієлонефритом, гломерулонефритом, сечокам'яною хворобою нирок та цукровим діабетом.

Пацієнтам з ХСН проводили ультразвукове дослідження нирок. При необхідності застосовували довенну урографію та комп'ютерну томографію. Всім пацієнтам проведено традиційне клініко-лабораторне обстеження. Діагностика анемії включала визначення концентрації гемоглобіну сироватки крові, середнього об'єму еритроцитів (MCV), середнього вмісту Hb в еритроциті (MCH), вміст ретикулоцитів.

Функціональний стан нирок оцінювали, визначаючи рівень креатиніну в сироватці крові, концентрацію креатиніну сечі, екскрецію креатиніну, діурез за 12 годин, швидкість клубочкової фільтрації, мікроальбумінурию, аналізуючи відношення альбумін/креатинін (Ал/Кр) у сечі. Значення відношення Ал/Кр >17 мг/г для чоловіків та >25 мг/г для жінок вважали патологічними. Для визначення показника Ал/Кр використовували нефіксований до часу зразок сечі.

Концентрацію креатиніну визначали уніфікованим методом із застосуванням кольорової реакції Jaffe (метод Popper). За маркер ураження

нирок вважали збільшення концентрації креатиніну крові >124 мкмоль/л у жінок і >133 мкмоль/л у чоловіків та збільшення концентрації креатиніну сечі $>17,6$ ммоль/л.

Дослідження функціонального стану нирок виконували в умовах клініки МЕДІКОМ КРИВБАС та комунального закладу «міської лікарні №2». Рівень альбуміну в сечі визначали методом імуноферментного аналізу.

Враховуючи те, що тільки у 73% обстежених хворих були підвищені значення креатиніну крові, що не дало змогу коректно оцінити стан функції нирок, користувались більш точним показником - швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ).

ШКФ визначали за формулою MDRD (Modification Diet in Renal Disease):

$$\text{ШКФ} = 186 \times (\text{креатинін сироватки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{вік, роки})^{-0,203}$$

Для жінок результат множили на 0,742.

За нормальні значення ШКФ для чоловіків вважали показники в межах 97-137 мл/хв./1,73 м², для жінок – 90-128 мл/хв./1,73 м².

Верифікацію функціонального класу (ФК) проводили за клінічними критеріями NYHA (1964) на основі скарг, даних об'єктивного огляду і результатів тесту з шестихвилинною ходою. Всім хворим виконано ехокардіографічне обстеження з доплерографією на апараті «PHILIPS HDI-1500». Вивчали структурно-функціональний стан серця. Розраховували масу міокарда ЛШ (ММЛШ) і індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ). Наявність гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) діагностували при ІММЛШ >134 г/м² у чоловіків та >110 г/м² у жінок.

Систолічну функцію лівого шлуночка оцінювали за фракцією викиду (ФВ ЛШ), а діастолічну функцію ЛШ - за відношенням максимальної швидкості раннього піку Е і систоли передсердя А, часом уповільнення швидкості раннього діастолічного наповнення (DT), а також часом ізвольоетричного розслаблення ЛШ (IVRT).

Аналіз отриманих даних проводили згідно із загальноприйнятими методами параметричної і непараметричної статистики. Наявність зв'язку між порівнювальними параметрами оцінювали з допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмана. Статистичну обробку матеріалу виконували із застосуванням пакету програм прикладного статистичного аналізу (Statistica for Windows v.6.1).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зміни показників наведено в таблиці 1.

У хворих 1-ї групи ШКФ порівняно з контрольною групою була зниженою на 25,0% ($p < 0,05$), екскреція креатиніну сечі – на 43,0% ($p < 0,001$), концентрація креатиніну сечі і діурез мали тенденцію до зниження. Порівняно з групою порівняння, показники екскреторної функції нирок також мали тенденцію до зниження. Проте відношення Ал/Кр достовірно було підвищеним порівняно як з контрольною (на 29,2%; $p < 0,05$), так і з групою порівняння (на 16,9%; $p < 0,05$).

У пацієнтів 2-ї групи ШКФ порівняно з контрольною групою статистично зменшилася на 32,8% ($p < 0,05$); діурез порівняно з контролем достовірно зменшився на 36,8% ($p < 0,05$), концентрація креатиніну в сечі достовірно зменшилася на 47,3% ($p < 0,05$); екскреція креатиніну з сечею зменшилася на 55,3% ($p < 0,05$). Порівняно з групою порівняння ШКФ, діурез, концентрація креатиніну в сечі та екскреція його з сечею зменшились достовірно відповідно на 24,4%, на 31,5%, на 34,5%, на 20,6% ($p < 0,05$). Реєструвалось достовірне зростання відношення Ал/Кр (на 45,6%, $p < 0,05$) порівняно як з контрольною, так і з групою порівняння (на 30,3%; $p < 0,05$).

У пацієнтів 3-ї групи ШКФ порівняно з контрольною групою статистично зменшилася на 35,7% ($p < 0,05$); діурез порівняно з контролем достовірно зменшився на 45,4% ($p < 0,05$); концентрація креатиніну в сечі вірогідно зменшилася на 56,0% ($p < 0,05$); екскреція креатиніну з сечею зменшилася на 64,1% ($p < 0,05$). Порівняно з групою порівняння ШКФ, діурез, концентрація креатиніну в сечі та екскреція його з сечею зменшились достовірно відповідно на 25,6%, на 36,9%, на 42,1%, на 33,8%. Реєструвалось достовірне зростання відношення Ал/Кр (на 44,6%; $p < 0,05$) порівняно як з контрольною, так і з групою порівняння (на 33,0% $p < 0,05$).

У пацієнтів 4-ї групи ШКФ порівняно з контрольною групою статистично зменшилася на 28,4% ($p < 0,05$); діурез порівняно з контролем достовірно зменшився на 37,1% ($p < 0,05$); концентрація креатиніну в сечі вірогідно зменшилася на 34,1% ($p < 0,05$); екскреція креатиніну з сечею зменшилася на 49,3% ($p < 0,05$). Порівняно з групою порівняння ШКФ, діурез, концентрація креатиніну в сечі та екскреція його з сечею зменшились достовірно відповідно на 24,2%, на 36,3%, на 31,8%, на 23,1% ($p < 0,05$). Реєструвалось достовірне зростання відношення Ал/Кр (на 26,9%; $p < 0,05$) порівняно як з контрольною, так і з групою порівняння (на 19,2%; $p < 0,05$).

У хворих 5-ї групи ШКФ порівняно з контрольною групою статистично зменшилася на

36,9%; $p < 0,05$; діурез порівняно з контролем достовірно зменшився на 43,8%; $p < 0,05$, концентрація креатиніну в сечі вірогідно зменшилася на 47,4%; $p < 0,05$; екскреція креатиніну з сечею зменшилася на 57,3%; $p < 0,05$. Порівняно з групою порівняння ШКФ, діурез, концентрація креатиніну в сечі та екскреція його з сечею змен-

шилися достовірно відповідно на 29,0%, на 39,1%, на 34,7%, на 24,1% ($p_2' < 0,05$). Реєструвалось достовірне зростання відношення Ал/Кр (на 37,4%; $p < 0,05$;) порівняно як з контрольною, так і з групою порівняння (на 30,0%; $p_2' < 0,05$).

Функціональний стан нирок у хворих похилого віку з ХСН ішемічного генезу з проявами АС (M±SD)

Показники	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=34)			Основна група (n=276)					
		II ФК група1' n=11	III ФК група2' n=12	IV ФК група3' n=11	хворі зі збереженою фракцією викиду (ФВ>45%) (n=179)			хворі з систолічною недостатністю (ФВ<45%) (n=97)		
					II ФК 1-ша група n=75	III ФК 2-га група n=69	IV ФК 3-тя група n=35	II ФК 4-та група n=29	III ФК 5-та група n=35	IV ФК 6-та група n=33
ШКФ (мл/хв.) /1,73м ²	103,1±50,22	97,3±17,82	91,7±15,98	89,1±14,52	77,3±47,52 $p < 0,05$ $p_1' < 0,05$	69,3±54,31 $p < 0,05$ $p_2' < 0,05$	66,3±39,63 $p < 0,05$ $p_3' < 0,05$	73,8±31,83 $p < 0,05$ $p_1' < 0,05$	65,1±31,86 $p < 0,05$ $p_2' < 0,05$	62,3±44,41 $p < 0,05$ $p_3' < 0,05$
Ал/Кр (мг/г)	17,1±8,20	18,9±4,29	19,1±4,42	20,7±4,95	23,1±10,32 $p < 0,05$ $p_1' < 0,05$	24,9±17,43 $p < 0,05$ $p_2' < 0,05$	30,9±12,98 $p < 0,05$ $p_3' < 0,05$	23,4±9,01 $p < 0,05$ $p_1' < 0,05$	27,3±11,21 $p < 0,05$ $p_2' < 0,05$	32,1±18,81 $p < 0,05$ $p_3' < 0,05$
Концентрація креатиніну (ммоль/л)	18,97±10,26	18,34±6,93	15,27±6,46	14,43±6,93	15,17±8,49 $p < 0,05$	9,99±6,50 $p < 0,05$ $p_2' < 0,05$	8,35±5,48 $p < 0,05$ $p_3' < 0,05$	12,5±6,69 $p < 0,05$ $p_1' < 0,05$	9,97±5,75 $p < 0,05$ $p_2' < 0,05$	7,34±4,96 $p < 0,05$ $p_3' < 0,05$
Екскреція креатиніну (мкмоль/12 год)	235,1±123,12	154,8±39,93	132,4±38,42	127,6±63,03	134,11±86,86 $p < 0,05$	105,13±58,93 $p < 0,05$ $p_2' < 0,05$	84,5±35,99 $p < 0,05$ $p_3' < 0,05$	119,1±51,44 $p < 0,05$ $p_1' < 0,05$	100,5±52,51 $p < 0,05$ $p_2' < 0,05$	71,5±53,01 $p < 0,05$ $p_3' < 0,05$
Діурез (мл/12 год на кг)	13,24±7,02	13,07±3,96	12,23±4,42	11,45±5,28	10,38±6,93 $p < 0,05$	8,37±5,96 $p < 0,05$ $p_2' < 0,05$	7,23±4,65 $p < 0,05$ $p_3' < 0,05$	8,33±5,68 $p < 0,05$ $p_1' < 0,05$	7,44±5,83 $p < 0,05$ $p_2' < 0,05$	7,11±4,60 $p < 0,05$ $p_3' < 0,05$

Примітки: 1. р-ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю ($p < 0,05$); $p_1' < 0,05$ ступінь вірогідності різниць показників відносно II ФК групи порівняння; $p_2' < 0,05$ ступінь вірогідності різниць показників відносно III ФК групи порівняння; $p_3' < 0,05$ ступінь вірогідності різниць показників відносно IV ФК групи порівняння; n-кількість спостережень

У хворих 6-ї групи ШКФ порівняно з контрольною групою статистично зменшилася на 39,6% ($p < 0,05$); діурез порівняно з контролем достовірно ($p < 0,05$) зменшився на 46,3% ($p < 0,05$); концентрація креатиніну в сечі вірогідно зменшилася на 61,3% ($p < 0,05$); екскреція креатиніну з сечею зменшилася на 69,6%; ($p < 0,05$). Порівняно з групою порівняння ШКФ, діурез, концентрація креатиніну в сечі та екскреція його з сечею зменшились достовірно відповідно на 30,0%, на 37,9%, на 49,1%, на 44,0% ($p_3' < 0,05$). Реєструвалось достовірне зростання відношення Ал/Кр (на 46,7%; $p < 0,05$) порівняно як з контрольною, так і з групою порівняння (на 35,5; $p_3' < 0,05$ %).

У групі порівняння при III- IVФК ХСН відбувається лише тенденція до зниження показників, що характеризують функціональні зміни в нирках.

Зниження ШКФ у хворих похилого віку з ХСН та проявами анемічного синдрому пояснюється зменшенням ниркового кровообігу у зв'язку зі зниженням серцевого викиду, виникає стан ішемії, внаслідок чого порушуються метаболічні процеси у нирках. Це, та анемія у свою чергу, призводить до гіпоксії та порушень енергетичного забезпечення нирок. Зростання мікроальбумінурії пов'язане з порушенням мембран клубочків.

Порушення функції нирок розвиваються значно раніше у хворих похилого віку з ХСН та анемічним синдромом, порівняно з хворими без анемії - вже при II-III ФК ХСН у хворих зі збереженою ФК ЛШ. Найбільше вони виражені у хворих III-IV ФК ХСН зі зниженою фракцією викиду. Зниження відношення Ал/Кр відбувається вже при II ФК ХСН у хворих зі збереженою ФВ ЛШ з ХСН з проявами анемічного синдрому.

Таким чином, простежується чітка залежність змін у нирках від тяжкості ХСН ($r=-0,61$; $p<0,05$) і фракції викиду лівого шлуночка ($r=+0,59$; $p<0,05$).

ВИСНОВКИ

1. У хворих похилого віку з ХСН та проявами анемічного синдрому порушення функції нирок розвиваються раніше - вже при II-III ФК ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, порівняно з хворими похилого віку з ХСН без анемії. В більшій мірі вони виражені у хворих з ХСН III-IV ФК зі зниженою ФВ лівого шлуночка.

2. У пацієнтів похилого віку з ХСН та проявами анемічного синдрому зниження швидкості клубочкової фільтрації, зменшення здатності нирок до концентрації та екскреції креатиніну проявляються при ХСН II-IV ФК зі зниженою ФВ лівого шлуночка та при ХСН III-IV ФК зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

3. Зростання відношення альбумін/ креатинін розвивається вже при II-III ФК ХСН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, порівняно з хворими похилого віку з ХСН без анемії.

4. Ступінь порушень функції нирок має чітку залежність від рівня функціонального класу ХСН та фракції викиду лівого шлуночка. Спостерігається негативний кореляційний зв'язок між погіршенням функціонального стану нирок і тяжкістю ХСН ($r=-0,61$; $p<0,05$) і позитивний кореляційний зв'язок між погіршенням функціонального стану нирок і фракцією викиду лівого шлуночка ($r=+0,59$; $p<0,05$).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрушко І.І., Серкова В.К., Пентюк О.О. Мікропротеїнурія як маркер розвитку та прогресування гіпертонічної хвороби // Матеріали регіональної наук.-практ. конф. "Артеріальна гіпертензія: виявлення, поширеність, диспансеризація, профілактика та лікування". - Івано-Франківськ, 2003. - С.43.

2. Коваленко В.Н., Свищенко Е.П. Артеріальна гіпертензія у особих категорій больних. - К.: МОРИОН, 2009.-376с.

3. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалова Ж.Д. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Терапевтический архив.-2004.-№6.- С.39-46.

4. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации-общепопуляционный маркер неблагопри-

ятного прогноза // Терапевтический архив.-2007.-№6.- С.5-10.

5. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни / А.В. Смирнов, В.М.Седов, Лхаахуу Од Эрдэнэ [и др.] // Нефрология.-2006.-Т.10,№4.-С.7-17.

6. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart Failure / I. Anand, J. McMurray, J. Whitmore [et al] // Circulation.-2005.-Vol. 107.-P.226-222.

7. Ezekowitz J.A. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure / F.A. McAllister, P.W. Armstrong // Circulation. - 2003. - Vol.107.-P.223-225.

8. Volpe M., Cosentino F., Ruilope L.M. Is it time to measure microalbuminuria in hypertension? // J. Hypertens.- 2003.-N 21.-P. 1213-1220.



УДК 616.12-005.4-008-08:615.22

**И.И. Ермакович,
В.А. Чернышов**

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ВАЗОНАТ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

ГУ "Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины"
г. Харьков

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, миокардиальная ишемия, антиангинальная терапия, вазонат

Key words: ischemic heart disease, metabolic syndrome, myocardial ischemia, antianginal therapy

Резюме. У дослідженні здійснено визначення додаткових клінічних і антиішемічних ефектів вазонату при ішемічній хворобі серця (ІХС), зокрема стенокардії напруження, що існує на тлі метаболического синдрому (МС). 46 пацієнтів (30 чоловіків і 16 жінок), середній вік яких відповідно складав $(45,6 \pm 1,8)$ і $(49,3 \pm 2,1)$ року, що страждали на ІХС, стабільну стенокардію напруження II, III функціональних класів і мали ознаки повної чи неповної форми МС, розподілено на дві групи: основну і контрольну. До основної групи залучено 26 (56,5%) пацієнтів (18 чоловіків і 8 жінок), котрим окрім базової терапії, що налічувала нітрати, бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, дезагреганти і статини, додатково призначено вазонат 1000 мг/добу (у 2 приймання) на термін 12 тижнів. Контрольну групу склали 20 (43,5%) хворих (12 чоловіків і 8 жінок), які отримували тільки перелічені препарати базової терапії. Всім пацієнтам виконано антропометричні вимірювання, визначення частоти серцевих скорочень і артеріального тиску, вміст ліпідів у сироватці крові (загального холестерину, тригліцеридів, α -холестерину) ферментативним методом, концентрації глюкози натще – глюкозооксидазним методом. Для об'єктивізації клінічних і антиішемічних ефектів вазонату застосовано електрокардіографію (ЕКГ), велоергометрію (ВЕМ) і холтеровське моніторування (ХМ) ЕКГ. Як свідчать результати, вазонат у складі комбінованої терапії з гемодинамічними засобами продемонстрував досить високу антиангінальну і антиішемічну дію. Препарат підвищував толерантність до фізичного навантаження, що підтверджувалося зростанням порогової потужності і загального об'єму виконаної роботи при ВЕМ відповідно на 27,6% ($p < 0,01$) та 18,8% ($p < 0,05$). За даними ХМ ЕКГ, включення вазонату до базової терапії сприяло вірогідному зменшенню кількості і тривалості болювих та безболювих епізодів ішемії міокарда, суттєвому скороченню сумарної тривалості міокардіальної ішемії за добу на 53,4% ($p < 0,001$), зменшенню загальної кількості надшлуночкових і шлуночкових екстрасистол відповідно на 37,9% ($p < 0,01$) і 20,6% ($p < 0,05$). Вазонат продемонстрував хороший профіль толерантності, не спричиняв побічних ефектів, таких як гіпотензія чи тахікардія, зумовлених його впливом на гемодинаміку при поєднаному застосуванні з гемодинамічними засобами, не погіршував показники ліпідного та вуглеводного обміну.

Summary. A definition of some additional clinical and antiischemic effects of vasonate in ischemic heart disease (IHD), particularly angina pectoris, which exists on the background of the metabolic syndrome (MS) was done in the present study. 46 patients (pts) (30 males and 16 females) with corresponding average age of $(45,6 \pm 1,8)$ and $(49,3 \pm 2,1)$ years suffering from IHD, particularly angina pectoris of II, III functional classes and objective signs of the full or notfull form of MS were divided into two groups: basic and control. The basic group included 26 (56,5%) pts (18 males and 8 females) who were given 1000 mg of vasonate daily in two intakes for 12 weeks in addition to the basic therapy including nitrates, β -blockers, ACE inhibitors, antiagregates and statins. The control group included 20 (43,5%) pts (12 males and 8 females) receiving basic therapy only. The examination of the pts included anthropometrical measurings, registration of heart rate and arterial blood

pressure, evaluation of blood lipid concentrations (total cholesterol, triglycerides, α - cholesterol) by enzymatic method and fasting glucose concentration - by glucosoxidative method. The clinical and antiischemic effects of vasonate were objectived by electrocardiography (ECG), exercise test and Holter ECG monitoring. Data obtained showed that vasonate combined with hemodynamic agents demonstrated rather high antianginal and antiischemic action. Vasonate increased tolerance to physical load evidenced by an increase in threshold power and total volume of performed work by 27,6% ($p < 0,01$) and 18,8% ($p < 0,05$) correspondingly. Holter ECG monitoring data testified that inclusion of Vasonate into the basic therapy promoted a reliable decrease in number and duration of painful and painless episodes of myocardial ischemia as well as an essential shortening of its total duration by 53,4% ($p < 0,001$). Vasonate also promoted a decrease in total daily number of supraventricle and ventricle extrasystoles by 37,9% ($p < 0,01$) and 20,6% ($p < 0,05$) correspondingly. Vasonate demonstrated a good profile of tolerance without such adverse effects as hypotension and tachycardia caused by its hemodynamic action in combined application with hemodynamic agents. Vasonate did not aggravate lipid and carbohydrate parameters.

Метаболический синдром (МС), или синдром инсулинорезистентности, - это комплекс обменных нарушений, который может проявляться абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, дислипидемией, ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом (СД) 2 типа [13]. Соответственно современным представлениям, основой всех проявлений МС является первичная инсулинорезистентность и связанная с ней системная гиперинсулинемия [5]. Известно, что инсулинорезистентность способствует изменению чувствительности миокарда к ишемии и, как следствие, у больных СД 2 типа чаще, чем у лиц без СД, встречается безболевая ишемия миокарда [12].

У больных с МС и СД 2 типа наблюдается снижение метаболизма глюкозы в миокарде, повышение обмена свободных жирных кислот (СЖК), накопление потенциально токсичных промежуточных продуктов их окисления, увеличение потребности миокарда в кислороде [11]. Это в свою очередь определяет необходимость повышения эффективности утилизации кислорода миокардиальной тканью. Ингибирование окисления СЖК и стимуляция окисления глюкозы может способствовать улучшению энергетического обеспечения миокарда без каких-либо изменений показателей гемодинамики [4].

Для контроля симптомов стабильной стенокардии применяются три основных класса лекарственных препаратов: нитраты, бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция, оказывающие антиишемическое действие посредством изменения гемодинамических параметров. При этом комбинация нитратов и бета-адреноблокаторов является наиболее распространенной и применяется у 43-50% пациентов [3]. Однако у

части больных даже суммарные эффекты классических антиангинальных препаратов оказываются недостаточными для предупреждения приступов стенокардии, в том числе и после коронарной ангиопластики/стентирования. Больные стенокардией не только не избавляются от ангинозных приступов, но и имеют высокий риск развития коронарных событий.

Другой, альтернативный, путь лечения ишемии миокарда, получивший название цитопротективного или метаболического, - повышение эффективности утилизации кислорода миокардиальной тканью без влияния на показатели гемодинамики.

В лечении стабильной стенокардии метаболические препараты могут применяться как дополнительная или самостоятельная терапия (при непереносимости стандартных антиангинальных препаратов) - уровень доказательности В [8]. Реальные перспективы в лечении больных с МС и СД 2 типа, страдающих ИБС, стабильной стенокардией напряжения, связаны именно с применением цитопротективных средств.

Целью данного исследования было определение дополнительных клинических и антиишемических эффектов вазоната при ИБС, стенокардии напряжения и покоя, что может расширить спектр показаний для применения препарата в кардиологической практике.

Ранее была изучена и доказана биоэквивалентность препаратов вазонат и милдронат [6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В динамике лечения препаратом вазонат обследовано 46 больных ИБС, стабильной стенокардией II, III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов [3], 30 мужчин и 16 женщин. Средний

возраст мужчин составлял $45,6 \pm 1,8$ года, женщин – $49,3 \pm 2,1$ года. Стабильная стенокардия II ФК диагностирована у 18 (39,1%) больных, III ФК – у 28 (60,9%) обследованных. Длительность стенокардии напряжения, по данным анамнеза, колебалась от 2 до 14 лет и в среднем составляла $8,6 \pm 2,3$ года. У 12 (26,1%) пациентов перенесен ранее инфаркт миокарда, давностью не менее 1 года. Обследование и лечение больных проходило в отделе популяционных исследований ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины».

Все включенные в исследование пациенты имели признаки МС, наличие которого усугубляли по известным диагностическим критериям Международной диабетической ассоциации (2005) [14]. Среди обследованных гипертонической болезнью II ст. страдали 36 (78,3%) больных; СД 2 типа в стадии компенсации углеводного обмена – 16 (34,8%) пациентов, у 11 (23,9%) обследованных выявлены нарушения толерантности к углеводам. У остальных 10 (21,7%) пациентов не выявлена артериальная гипертензия, и у 19 (41,3%) среди признаков метаболического синдрома отсутствовала гликемия, превышающая 5,6 ммоль/л.

Комплекс обследования больных включал: антропометрические измерения с определением роста, массы тела, окружности талии; измерение артериального давления (АД) по методу М.С. Короткова; определение содержания в крови общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности иммуноферментным методом на автоанализаторе „Humareader” (Германия) с использованием наборов фирмы „Human” (Германия); определение концентрации глюкозы в венозной крови натощак глюкозооксидантным методом [7].

Клинико-инструментальное обследование включало: оценку клинического состояния пациентов; физикальное обследование; инструментальные исследования – электрокардиографию (ЭКГ) покоя, пробу с дозированной физической нагрузкой – велоэргометрию (ВЭМ), при отсутствии противопоказаний, а также холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ.

ЭКГ регистрировали в 12 общепринятых отделениях на электрокардиографе BIOSET 6000 (Германия). ВЭМ проводили по известной методике непрерывной, ступенеобразно нарастающей нагрузки на велоэргометре фирмы SECA (Германия) [1]. При этом анализировали следующие показатели: пороговую мощность нагрузки (Вт), общий объем выполненной работы (кДж), «двойное произведение» (усл. ед.). ХМ ЭКГ проводили

с помощью системы кардиомониторирования „РИТМ” научно-технического общества „БЕТА” (Украина, г. Кировоград) по стандартной методике [10]. Анализировали суммарную продолжительность ишемии (мин/сут); среднее суточное количество и продолжительность эпизодов ишемии (мин) – болевых и безболевых; среднюю амплитуду смещения сегмента ST (мм); суточное количество экстрасистол – наджелудочковых и желудочковых. Практически все больные, кроме ангинозных приступов, имели эпизоды безболевой ишемии миокарда.

В исследование не включали больных со стенокардией напряжения IV ФК, тяжелой артериальной гипертензией, застойной сердечной недостаточностью, тяжелыми нарушениями ритма сердца (фибрилляция предсердий, пароксизмальная тахикардия, частая желудочковая экстрасистолия), нарушениями функции печени и почек.

Все больные, включенные в исследование, были распределены на 2 группы: основную и контрольную. В основную группу вошли 26 (56,5%) пациентов (18 мужчин и 8 женщин), которым дополнительно к базовой терапии (нитраты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антиагреганты, статины) назначали вазодилататоры 1000 мг в сутки (в 2 приема) в течение 12 недель. В контрольную группу вошли 20 (43,5%) больных (12 мужчин и 8 женщин), которые получали только вышеперечисленные группы препаратов базовой терапии. Все больные при необходимости принимали нитроглицерин для купирования приступов стенокардии.

В динамике наблюдения пациенты вели дневники, в которых отмечали количество приступов стенокардии за неделю и число принятых таблеток нитроглицерина для купирования приступов стенокардии.

Критериями антиангинальной и антиишемической эффективности проводимой терапии считали: уменьшение количества приступов стенокардии на 20% и более; прирост толерантности к физической нагрузке на 50% и более от исходного уровня; уменьшение общего числа эпизодов смещения сегмента ST на 3 и более за сутки.

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с помощью прикладной программы Excel (Statistica). Полученные данные приведены в виде средних арифметических значений и ошибки средней величины ($M \pm m$). Достоверность отличий оценивали по критерию t-Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что гиперинсулинемия при МС приводит к гипертрофии мышечной стенки артерий. Гипертрофированная медиа коронарных артерий сужает устье мелких ветвей и сосудов сердца, отходящих от основного ствола. Это приводит к значительному ухудшению кровоснабжения миокарда даже при отсутствии гемодинамически значимых атеросклеротических изменений (бляшек) в коронарных артериях [9].

Метаболические средства – класс лекарственных препаратов, которые непосредственно модифицируют использование в тканях энергетических субстратов, уменьшая ишемическое повреждение и улучшая работу органов при ишемии. Общим в механизмах действия этих препаратов является способность повышать эффективность утилизации кислорода миокардом [5].

Вазонат, являясь ингибитором γ -бутиробетаингидроксилазы, снижает содержание карнитина и замедляет перенос активированных СЖК к месту окисления в митохондриях, что приводит к стимуляции гликолиза в зоне ишемии. С одной стороны, этот подход позволяет избежать неблагоприятных последствий при увеличении доз гемодинамических препаратов, прежде всего снижения АД и брадикардии. С другой стороны, метаболически действующие препараты потенциально могут сохранять жизнеспособность миокарда - «спящего», гибернирующего, со сниженной функцией вследствие длительной гипоперфузии.

В нашем исследовании антиангинальный эффект в большей степени был выражен в группе больных, применявших вазонат. Так, дополнительное назначение вазоната способствовало через 12 недель лечения уменьшению числа приступов стенокардии с $16,8 \pm 4,2$ до $7,5 \pm 1,1$ в

неделю (на 55,4%; $p < 0,05$), в том числе в покое с $9,2 \pm 2,3$ до $3,0 \pm 0,5$ (на 66,3%; $p < 0,01$), а также к сокращению потребности в приеме нитроглицерина с $13,3 \pm 3,1$ до $5,6 \pm 0,9$ таблеток в неделю (на 57,9%; $p < 0,05$) среди больных основной группы. В то же время у пациентов контрольной группы, где проводилась только стандартная терапия, динамика указанных показателей была менее выраженной - число приступов стенокардии уменьшилось на 38,6% (из них в покое на 50,1%), прием таблеток нитроглицерина сократился на 42,2%.

Причем достоверных отличий АД (систолического и диастолического), частоты сердечных сокращений при сравнении двух групп обследованных не зарегистрировано ни до, ни после лечения. То есть, применение препарата вазонат в комбинации с антиангинальными средствами разных классов и статинами способствовало дополнительному уменьшению количества приступов стенокардии (как напряжения, так и покоя), потребности в приеме нитроглицерина для их купирования, не приводило к резкому снижению АД вследствие синергизма к стимуляции синтеза окиси азота (NO) при сочетанном применении вазоната с нитратами, ингибиторами АПФ и статинами, а также рефлекторной тахикардии в ответ на вазодилатацию.

Данные ВЭМ у больных основной и контрольной групп в динамике лечения (таблица 1) подтверждают, что назначение препарата вазонат в составе комбинированной терапии способствовало повышению толерантности к физической нагрузке – увеличилась мощность пороговой нагрузки и общий объем выполненной работы. При этом «двойное произведение» на высоте физической нагрузки существенно не изменилось, то есть работа была выполнена без дополнительного напряжения.

Таблица 1.

Показатели велоэргометрии у больных ИБС с МС основной и контрольной групп в динамике лечения ($M \pm m$)

Показатель	Группа больных			
	основная (n = 26)		контрольная (n = 20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Мощность пороговой нагрузки, Вт	$78,2 \pm 6,1$	$99,8 \pm 7,0^*$	$72,1 \pm 5,0$	$88,6 \pm 6,0^*$
Общий объем выполненной работы, кДж	$39,4 \pm 2,2$	$47,8 \pm 3,4^*$	$37,2 \pm 2,6$	$42,5 \pm 3,1^-$
"Двойное произведение", усл. ед.	$226 \pm 9,0$	$231 \pm 12^-$	$234 \pm 10,0$	$221 \pm 8,2^-$

Примечания: достоверность различия показателей до и после лечения $^- p > 0,05$; $* p < 0,05$.

В контрольной группе тенденция к снижению «двойного произведения» на 5,5% ($p > 0,05$) была обусловлена, по-видимому, увеличением доз антиангинальных средств для достижения необходимого эффекта и, соответственно, уменьшением прироста АД при физической нагрузке.

Особенности ХМ ЭКГ в динамике лечения представлены в таблице 2. Под влиянием вазоната значительно снижалась суммарная продолжительность ишемии миокарда, преимущественно за счет уменьшения средней продолжительности и среднего суточного количества как болевой (на 34,3% и 28,9% соответственно), так

и безболевой ишемии миокарда (на 28,6% и 47,7% соответственно). Препарат способствовал достоверному снижению средней амплитуды депрессии сегмента ST (болевой) и средней амплитуды элевации сегмента ST (безболевой). Отмечено также достоверное урежение под влиянием вазоната числа суправентрикулярных (на 37,9%) и желудочковых (на 20,6%) экстрасистол. Такой эффект препарата может быть, прежде всего, обусловлен его достаточным антиишемическим действием, снижением пред- и постнагрузки вследствие уменьшения периферического сосудистого сопротивления.

Таблица 2

Показатели холтеровского мониторинга ЭКГ у больных ИБС с МС основной и контрольной групп в динамике лечения (M ± m)

Показатель	Группа больных			
	основная (n = 26)		контрольная (n = 20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Суммарная продолжительность ишемии, мин/сут	35,4 ± 4,7	16,5 ± 2,3***	34,9 ± 4,1	25,1 ± 2,8*
Средняя продолжительность эпизодов ишемии, мин				
- безболевая	2,8 ± 0,2	2,0 ± 0,3*	3,1 ± 0,3	2,6 ± 0,4 ⁻
- болевая	3,5 ± 0,5	2,3 ± 0,2*	3,3 ± 0,4	2,4 ± 0,2*
Среднее суточное количество эпизодов ишемии				
- безболевая	8,8 ± 0,8	5,9 ± 0,5***	9,0 ± 0,9	7,0 ± 0,5*
- болевая	4,5 ± 0,4	3,2 ± 0,3*	5,1 ± 0,6	3,6 ± 0,3*
Средняя амплитуда депрессии сегмента ST, мм				
- безболевая	1,6 ± 0,2	1,3 ± 0,2 ⁻	1,8 ± 0,3	1,5 ± 0,5
- болевая	2,0 ± 0,3	1,3 ± 0,2**	2,8 ± 0,2	2,0 ± 0,4*
Средняя амплитуда элевации сегмента ST, мм				
- безболевая	2,7 ± 0,3	2,0 ± 0,1*	2,8 ± 0,3	2,4 ± 0,2 ⁻
- болевая	2,5 ± 0,2	2,1 ± 0,1 ⁻	2,4 ± 0,1	2,2 ± 0,1 ⁻
Суточное кол-во экстрасистол				
- суправентрикулярные	412 ± 32	256 ± 20**	374 ± 35	278 ± 22*
- желудочковые	512 ± 45	403 ± 30*	613 ± 52	536 ± 44 ⁻

Пр и м е ч а н и я : достоверность различия показателей до и после лечения ⁻ $p > 0,05$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Побочные действия проводимой терапии (расстройство сна, легкое возбуждение) отмечены у 4 (15,4%) больных, были нерезко выраженными и не требовали отмены препарата. Достоверных отличий показателей липидного обмена, глюкозы крови при сравнении основной и контрольной групп (соответственно до и после лечения) не выявлено, то есть вазонат не оказывал существенного влияния на гомеостатические параметры.

Таким образом, вазонат обеспечивает достаточный антиангинальный и антиишемический эффект не только за счет уменьшения числа приступов стенокардии, но также благодаря нивелированию безболевой ишемии миокарда, что может свидетельствовать об отсутствии синдрома «обкрадывания» на фоне применения препарата у больных стенокардией. Препарат можно комбинировать с другими антиангинальными средствами. Нельзя исключить, что вазонат способ-

ствуется усилению эффектов классических антиангинальных препаратов (нитратов, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция) у больных стенокардией в отношении их антиишемического действия благодаря влиянию на различные патофизиологические механизмы формирования ишемии. Необходимо дальнейшее изучение клинических и гуморальных эффектов вазоната, что позволит разработать наиболее эффективные схемы медикаментозной коррекции выявленных нарушений у больных с МС, а также обосновать применение препарата в комбинации с другими антиангинальными средствами у больных стенокардией, в том числе рефрактерной, к лечению. Известно, что эффективность комбинированной терапии, включающей в себя препараты гемодинамического и цитопротективного действия, может быть сопоставима с эффективностью реваскуляризации миокарда, хотя и уступает последней [2].

ВЫВОДЫ

1. Выявлено достаточно высокое антиангинальное и антиишемическое действие вазоната у больных ИБС с МС при применении его в дозе 1000 мг/сут (в 2 приема) в течение 12 недель в составе комбинированной терапии с гемодинамическими средствами.

2. Препарат способствует повышению толерантности к физической нагрузке: по данным ВЭМ, под влиянием вазоната пороговая мощность и общий объем выполненной работы достоверно увеличиваются на 27,6% ($p < 0,01$) и 18,8% ($p < 0,05$) соответственно.

3. Дополнительное назначение вазоната к стандартной противоишемической терапии способствует достоверному уменьшению количества и продолжительности болевых и безболевых эпизодов миокардиальной ишемии, а также значительному снижению суммарной продолжительности ишемии миокарда - на 53,4% ($p < 0,001$), частоты суправентрикулярных - на 37,9% ($p < 0,01$) и желудочковых - на 20,6% ($p < 0,05$) экстрасистол по данным ХМ ЭКГ, что может существенно снижать риск развития возможных осложнений.

4. Вазонат обладает хорошим профилем переносимости, не оказывает существенных побочных эффектов, связанных с его воздействием на гемодинамику и обусловленных синергизмом к стимуляции синтеза NO при сочетанном применении с нитратами, ингибиторами АПФ, статинами (тахикардия, снижение артериального давления). Вазонат не ухудшает показатели липидного и углеводного обмена у пациентов с метаболическим синдромом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 296с.
2. Гордеев И.Г., Люсов В.А., Бекчий Е.А. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2006. – №1 (57). – С.33-39.
3. Денисюк В.И., Серкова В.К., Малая Л.Т. Стенокардия: достижения проблемы, перспективы. – Винница; Харьков: ДП «Державна картографічна фабрика», 2002. – 512с.
4. Эффективність триметазидину при ішемічній хворобі серця / Никула Т.Д., Мойсеєнко В.О., Хомазюк В.А. та ін. // Здоров'я України. – 2007. – №15-16(172-173). – С.68.
5. Ена Л.М., Христофорова А.М., Кондратюк В.Е. Артериальная гипертензия и сопутствующая сосудистая патология: роль метаболической терапии // Здоров'я України. – 2007. – №21 (178). – С.75-77.
6. Зупанец И.А., Безуглая Н.П., Подпрудников Ю.В. Изучение биоэквивалентности препаратов Вазонат и Милдронат: основа доказательной медицины и фармации // Ліки України. – 2009. – №5. – С.72-75.
7. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. – Элиста: Джангар, 1999. – 250с.
8. Нетяженко В.З., Ташук В.К. Лікування стабільної стенокардії згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів. Зміни та сучасні положення // Новини медицини і фармації. – 2007. – №11(217). – С.14-17.
9. Рунихин А.Ю. Синдром гипергликемии в практике кардиолога // Кардиология. – 2005. – №10. – С.85-90.
10. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторинг ЭКГ с анализом variability ритма сердца. – М.: Медпрактика, 2005. – 222с.
11. Стронгин Л.Г., Корнева К.Г., Панова Е.И. Нарушения ритма сердца и метаболический контроль у больных сахарным диабетом 2 типа // Кардиология. – 2005. – №11. – С.46-49.
12. Терещенко С.Н., Голубев А.В. Клинические аспекты поражения сердца при сахарном диабете (диабетическая болезнь сердца) // Кардиология. – 2003. – №11. – С.106-110.
13. Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром X.-X.: Гриф, 2002. – 250с.
14. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition // Lancet. – 2005. – Vol.366. – P.1059-1062.

УДК 616.61-002-036.1:618.2

**С.Л. Окладникова,
Є.С. Крутіков,
В.М. Николаєв**

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ГЕСТАЦІЙНОГО І ХРОНІЧНОГО ПІЕЛОНЕФРИТУ У ВАГІТНИХ

Кримський державний медичний університет ім. С.І.Георгієвського
кафедра внутрішньої медицини №2
(зав. – проф. В.О. Білоглазов)
Міський клінічний пологовий будинок №2
відділення екстрагенітальної патології вагітних
(гол. лікар – д. мед. н. І.С. Глазков)
м. Сімферополь

Ключові слова: піелонефрит,
вагітні
Key words: pyelonephritis,
pregnants

Резюме. Было обследовано две группы беременных - первая группа с гестационным пиелонефритом, вторая с обострением хронического пиелонефрита. Оценивались особенности клинического течения гестационного и хронического пиелонефритов. Результаты исследований показали, что гестационный пиелонефрит у беременных чаще развивается у женщин с ожирением, в большинстве случаев протекает тяжело, с классической клинической картиной (правосторонним болевым синдромом, в крови лейкоцитоз, микроэритроцитурия и т.д.), и очень часто этому сопутствует угроза прерывания беременности. Хронический пиелонефрит у беременных чаще имеет легкое течение, не сопровождается угрозой прерывания беременности, болевой синдром у женщин выражен в одинаковой степени, как справа, так и слева, в общем анализе крови, по сравнению с гестационным пиелонефритом, отмечаются незначительные отклонения.

Summary. Two groups of pregnant - first group with gestational pyelonephritis, second one - with exacerbation of chronic pyelonephritis were investigated. We estimated the clinical features of gestational and chronic pyelonephritis. The results of researches showed that gestational pyelonephritis more frequent by develops in women with obesity, in most cases it has severe course, with classic clinical picture (a right-side pain syndrome, blood leukocytosis, microerithrocituria, etc.) and very often this is accompanied by threat of abortion. Chronic pyelonephritis more often has a mild course, without threat of abortion, pain syndrome is expressed alike both in the right and in the left, in general blood analysis insignificant deviations as compared with gestational pyelonephritis are noted.

Екстрагенітальна патологія у вагітних в останні роки стає об'єктом пильного вивчення не тільки лікарів акушерів-гінекологів, але й інших суміжних спеціалістів. Як різні захворювання, що виникають гостро в перебіг періоду гестації, так і існуючі до нього хронічні процеси багато в чому ускладнюють перебіг вагітності. У ряді випадків така патологія призводить до різних аномалій перебігу вагітності і пологів, народження ослаблених дітей, несприятливих наслідків для плода, а іноді і для матері [7].

Запальні захворювання сечовидільної системи займають провідне місце в структурі екстрагенітальних хвороб, що розвиваються в гестаційний період. До захворювань цієї групи відносять гострий (гестаційний) і хронічний піелонефрити (ГПН, ХрПН), цистит, безсимптомну бактеріурію [2,4]. Згідно з дослідженнями, піелонефрит – найчастіше захворювання нирок у всіх вікових

групах. У жінок це захворювання в 75% випадків розвивається у віці до 40 років, причому частіше під час вагітності. За даними ряду авторів, у вагітних піелонефрит діагностується в 12,2% випадків [1]. Висока частота розвитку ГПН і загострення ХрПН у вагітних зумовлена порушенням уродинаміки сечових шляхів і кровообігу в нирках [2]. Однією з провідних умов порушення уро- і гемодинаміки верхніх сечовидільних шляхів у періоді гестації є зміни гормонального балансу в організмі матері (естрогенів, прогестерону, глюкокортикоїдів), що призводить до виникнення гіпотонії і дискінезії чашково-мискової системи нирок і сечоводів [2,8]. З другої половини вагітності до гормональних факторів приєднується механічне порушення уродинаміки, зумовлене стисненням сечоводів на рівні тазового кільця збільшеною і ротованою вправо навколо продольної вісі маткою. На тлі

описаних порушень наявність інфекційного осередка в організмі вагітної жінки легко провокує розвиток запального процесу в нирках [2,3].

Перебіг ГПН і ХрПН під час вагітності має свої особливості. Необхідно знати та враховувати ці нюанси для повноцінного лікування і наступного спостереження вагітних жінок з такою патологією.

Мета даного дослідження: вивчення клінічних особливостей перебігу гестаційного і хронічного пієлонефритів у вагітних.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Всього обстежено 104 жінки, у віці від 16 до 39 років, що перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні екстрагенітальної патології вагітних міського клінічного пологового будинку N2 м.Сімферополя. Середній вік обстежених дорівнював $28,2 \pm 3,7$ року. Термін вагітності в обстежених склав 20-39 тижнів. Всі вагітні були розподілені на дві групи: перша група (54 жінки) - вагітні з ГПН, друга (50 жінок) із загостренням ХрПН. Як контроль була обстежена група вагітних без будь-якої патології в кількості 27 осіб із терміном вагітності 20-39 тижнів.

Особливості ГПН і ХрПН у вагітних оцінювались за наступними даними: анамнез захворювання, наявність і характер супутньої патології; характер клінічного перебігу пієлонефриту (наявність гіпертермії, дизуричних розладів, болювого синдрому). Для оцінки перебігу враховувались лабораторні дані загального аналізу крові і сечі, а також мікробіологічного дослідження сечі. Ступінь тяжкості анемії встановлювали згідно з критеріями ВООЗ (1991). Ультразвукове дослідження нирок проводили на апараті Siemens Sonoline SL-1. Статистичний аналіз одержаних

результатів проводили з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel 5,0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведених досліджень було виявлено, що в першій групі вагітних із ГПН 51 (94,4%) хвора була першовагітною, 2 (3,7%) жінки виношували другу вагітність і 1 (1,9%) вагітна третьою. У другій групі із ХрПН загострення запального процесу розвинулось у 40 (80%) жінок з першою вагітністю, у 5 (12,5%) – з другою та у 5 (12,5%) – з третьою.

Із супутніх захворювань у 39 (72,2%) вагітних першої групи і 30 (60%) пацієнток другої була діагностована анемія. Причому як в першій, так і у другій групах анемія носила нетяжкий характер. Середній рівень гемоглобіну у вагітних у першій групі склав $100,6 \pm 6,1$ г/л, а у жінок у другій $101,5 \pm 7,3$ г/л, порівняно з контролем ($p < 0,05$), для обох груп хворих. У контрольній групі вагітних середній рівень гемоглобіну склав $118,7 \pm 5,4$ г/л.

Ожиріння у вагітних першої групи спостерігалось в 11 (22,2%) пацієнток, що було достовірно вище ($p = 0,045$) порівняно з другою групою, де ожиріння виявлялось у 5 (10%) жінок.

У 10 (18,5 %) жінок першої групи гострий запальний процес у нирках супроводжувався загрозою переривання вагітності. У другій групі випадків загрози переривання вагітності не спостерігалось.

У вагітних, котрі страждали на ГПН, у порівнянні з вагітними, що мали загострення ХрПН (табл.1), достовірно частіше ($p = 0,016$) відмічалась клініка важкого запального процесу в сечових шляхах, який супроводжувався гіпертермією до фебрильних цифр, болювим синдромом, інтоксикацією (загальною слабкістю, головним болем тощо).

Особливості перебігу гестаційного і хронічного пієлонефритів у вагітних

	I група (n=54)	II група (n=50)	Достовірність між групами
Тяжкий перебіг	21 особа (38,9%)	10 осіб (20%)	0,016
Легкий перебіг	15 осіб (27,8%)	25 осіб (50%)	0,01
Безсимптомний перебіг	18 осіб (33,3%)	15 осіб (30%)	-

У вагітних із загостренням ХрПН частіше спостерігався більш легкий клінічний перебіг захворювання (субфебрильна температура тіла переважно у вечірній час, помірний тягнучий біль у попереку, періодичні явища дизурії). Безсимптомний перебіг захворювання (зміни тільки в аналізах сечі без будь-яких клінічних проявів)

був діагностований приблизно в однаковій мірі – у 18 (33,3%) пацієнток з ГПН та у 15 (30%) вагітних із ХрПН.

Згідно з клінічними спостереженнями ізольований біль у поперековій ділянці справа частіше відмічався у вагітних першої групи – 34 особи, що склало 63% ($p = 0,01$), а у другій групі – у 19

(38%) хворих. Наявність ізольованого больового синдрому зліва відмічалась у 12 (24%) вагітних другої групи. Розлитий двосторонній біль в попереку спостерігався приблизно в однакових випадках: у 3 (5,6%) пацієнток першої групи та у 5 (10%) вагітних другої групи.

Результати лабораторних методів дослідження показали, що лейкоцитоз із паличкоядерним зрушенням вліво виявляється з однаковою частотою у вагітних як із ГПН, так і з загостренням ХрПН. Як правило, це пацієнтки з яскравими клінічними проявами запального синдрому. Середня кількість лейкоцитів у крові у вагітних першої і другої груп між собою достовірно не відрізнялась ($p > 0,05$). Але при цьому в першій групі середня кількість лейкоцитів крові дорівнювала $11,6 \pm 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$ порівняно з контролем), а у другій групі – $6,7 \pm 2,5 \times 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$). Для порівняння в контрольній групі середня кількість лейкоцитів склала $6,4 \pm 2,1 \times 10^9/\text{л}$.

За даними загального аналізу сечі, в період розпалу пієлонефрити проявлялись: лейкоцитурією, помірною протеїнурією, мікроеритроцитурією, бактеріурією, лужною реакцією сечі. Лейкоцитурія спостерігалась у 100% випадків, як у першій, так і у другій групі. Протеїнурія була зафіксована також в однакових випадках у 48 (88,9%) вагітних першої групи і у 40 (80%) вагітних другої. При цьому середня кількість білка в сечі у жінок першої групи склала $0,189 \pm 0,02$ г/л, а у вагітних другої – $0,10 \pm 0,03$ г/л ($p > 0,05$). Значно частіше в першій групі вагітних спостерігалась мікроеритроцитурія – у 36 (66,7%) вагітних ($p = 0,042$), порівняно з другою, де подібний симптом відмічався у 25 (50%) пацієнток.

Бактеріурія спостерігалась однаково часто – у вагітних обох груп (в 100%). Згідно з проведеним бактеріологічним дослідженням виявлені збудники реєструвались з однаковою частотою випадків в обох групах. Так, *E. Coli* стала етіологічним фактором запалення в нирках у 46 (85,2%) жінок першої групи та у 39 (78%) жінок другої. *E. Faecalis* був збудником у 5 (9,2%) хворих у першій групі та у 7 (14%) пацієнток у другій. У 3 (5,6% випадків) пацієнток першої групи та у 4 (8%) жінок у другій у результаті посіву був отриманий ріст *S. Pyogenis*. При цьому середнє мікробне число у вагітних першої групи склало $2,5 \pm 0,3$ мілн. мікробних тіл на 1 мкл сечі, а у вагітних другої групи $7,1 \pm 0,8$ мілн. на 1 мкл сечі, що було достовірно вище ($p < 0,05$).

За даними ультразвукового дослідження нирок, справа розширення чашково-мискової систе-

ми (ЧМС) спостерігалось у 29 (55,6%) пацієнток у першій групі вагітних, що було значно вище ($p = 0,036$), ніж у другій групі, де розширення ЧМС спостерігалось тільки лише в 19 (38%) випадках. Середній розмір чашечок справа між групами достовірно не відрізнявся. Але у вагітних першої групи кортико-медулярний індекс (КМІ) справа знижувався у 25 (46,3%) випадках, а у вагітних у другій групі КМІ знижувався у 13 (26%) хворих ($p = 0,018$).

Зліва розширення ЧМС реєструвалось в однакових випадках в обох групах і достовірно не відрізнялось. Середній розмір чашечок зліва і КМІ у вагітних також достовірних відмінностей не мав.

Узагальнюючи вищесказане, можна сказати, що розвиток ГПН і загострення ХрПН найчастіше і в різній кількості випадків зустрічаються у жінок з першою вагітністю. Це підтверджують і дані літератури, які вказують, що частота розвитку запальних захворювань нирок у першороділь достовірно вище [5,8]. Причиною цього, ймовірно, є такий додатковий фактор порушення уродинаміки, як тиск пружної черевної стінки на матку та опосередковано на сечоводи [7].

ГПН часто сполучається з наявністю ожиріння у вагітних. Перш за все, це пов'язано з додатковим гіподинамічним фактором у жінок, котрі страждають на ожиріння, який поглиблює порушення уродинаміки, що є під час вагітності. Необхідно відмітити, що кожна п'ята жінка, котра страждає на ГПН, має загрозу переривання вагітності. В той же час розвиток ГПН і ХрПН у вагітних в однаковій мірі супроводжується розвитком анемії.

Перебіг ГПН носить, як правило, тяжкий характер, у той час як ХрПН частіше має малосимптомний (легкий) перебіг. Очевидно, це пов'язано із загальною адаптацією організму вагітної і, зокрема, імунної системи пацієнтки до наявності хронічного осередку інфекції в нирках при ХрПН.

Особливістю больового синдрому у вагітних із ГПН є його переважна правостороння локалізація, що говорить про більш часте втягнення в процес правої нирки. Це і підтверджується даними УЗД: у вагітних із ГПН спостерігається значне розширення ЧМС справа. Причиною цього, ймовірно, є підвищений механічний тиск, зумовлений ротацією збільшеної матки вправо, а також розширенням і варикозними змінами правої яєчникової вени, що призводить до значного порушення відтоку сечі саме справа [1,6].

Больвовий синдром при ХрПН виражений більше зліва.

ГПН частіше перебігає з картиною класичного лейкоцитозу в крові. В аналізах сечі у вагітних із ГПН частіше реєструється мікроеритроцитурія. Середнє мікробне число у вагітних із ГПН значно нижче, ніж у жінок із загостренням ХрПН, що, очевидно, пов'язано з наявністю певного рівня вихідно персистуючої інфекції в сечовивідній системі у пацієнток з ХрПН.

ВИСНОВКИ

1. Особливістю гестаційного пієлонефриту у вагітних є те, що він частіше розвивається у жінок з ожирінням, у більшості випадків пере-

бігє тяжко, з класичною клінічною картиною (правостороннім больвовим синдромом, у крові лейкоцитоз, мікроеритроцитурія тощо), та дуже часто цьому передує загроза переривання вагітності.

2. Хронічний пієлонефрит у вагітних частіше має легкий перебіг, не супроводжується загрозою переривання вагітності, больвовий синдром у жінок виражений в однаковій мірі, як справа, так і зліва, в загальному аналізі крові порівняно з гестаційним пієлонефритом відмічаються незначні відхилення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гуменюк Е.Г. Современные подходы к профилактике и лечению инфекций мочевыводящих путей во время беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. LIV, № 4. – С.1-4.
2. Иремашвили В.В. Инфекции мочевыводящих путей: современный взгляд на проблему // Русский мед. журнал. – 2007. – Т. 15. (29). – С. 2231-2236.
3. Качалина Т.С., Каткова Н.Ю., Николаева О.А. Клинические аспекты дифференцированного подхода к лечению и профилактике пиелонефрита у беременных // Гинекология. – 2004. - № 6. – С. 6.
4. Пиелонефрит и беременность. Этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения / Никольская И.Г., Тареева Т.Г., Микаелян А.В. [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 2. – С.34-36.
5. Потапов В.О., Березницкая Г.Г. Гестационный пиелонефрит // Жіночий лікар. – 2006. – № 1. – С. 8.
6. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Гестационный пиелонефрит: диагностика, профилактика, лечение. Мать и дитя // Акушерство и гинекология. - 2008. – № 16. – С. 1-10.
7. Шехтман М.М., Павлов В.В., Линева О.И. Почки и беременность. - Самара: ГП «Перспектива», 2000. – 256с.
8. Delzell J.E.Jr., Lefevre M.L. Urinary tract infections during pregnancy // Am. Fam. Physician. – 2000. – № 10. – P. 509-515.
9. Nickel J.K. Management of urinary tract infections: hystorical perspective and current strategies: part 2 – modern management // J. Urol. – 2005. – Vol. 173. – P. 27-32.



УДК 616.24-002.5-085-036.22(477)

М.І. Линник

ЭФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ, ЇЇ ВПЛИВ НА РОЗВИТОК ТА МОЖЛИВІСТЬ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ СИТУАЦІЇ В УКРАЇНІ

Державна установа « Національний інститут фізичної і пульмонології ім.Ф.Г.Яновського» АМН України

Ключові слова: туберкульоз, ефективність лікування, епідеміологічна ситуація, апроксимація показників

Key words: tuberculosis, efficiency of treatment, epidemiologic situation, approximation of indices

Резюме. В статті проведено аналіз залежності захворюваності на бактеріальні і деструктивні форми туберкульозу від ефективності лікування – процента абацілювання і процента закриття каверн у вперві виявлених больових. Показано, що існує суттєва різниця в показателях ефективності лікування, які впливають на рівень захворюваності туберкульозом в період до і після початку розвитку епідемії в Україні. Це найбільш ймовірно пов'язано з підвищенням вирулентності микобактерій і зниженням імунологічної реактивності населення. На основі вивчення взаємозв'язку

показателей эффективности лечения и заболеваемости в разные периоды развития эпидемии туберкулеза в Украине и ее моделирования показано, что достичь стабилизации и снижения показателей заболеваемости возможно только при достижении процента прекращения бактериовыделения не ниже 93,0 %, а процента закрытия каверн не ниже 87,0 %. Эти показатели существенно отличаются от показателей, которые взяты в основу ДOTS – стратегии. Учитывая то, что процент прекращения бактериовыделения в Украине за последние 5 лет составляет в среднем 88,66 %, и процент закрытия каверн составляет 77,92%, утверждается, что эпидемия туберкулеза в Украине еще не стабилизировалась.

Summary. *In the article analysis of dependence of disease incidence with bacterial and destructive form of tuberculosis (TB) from treatment efficacy – percentage of abacillarity and that of cavern closure in the first revealed TB patients is presented. It is shown that a significant difference in indices of treatment efficiency exists in Ukraine, it impacts the level of TB incidence in the period before and after the onset of epidemic development. This is the most probably linked with increase of micobacteria virulence and decrease of immunologic reactivity of the population. On the basis of the mentioned-above facts and modelling of this link it is shown that to achieve stabilization and to decrease morbidity indices is possible only by reaching bacterioexcretion termination not lower that 93,0% and cavern closure – not lower than 87,0%. These indices differ greatly from the ones, forming the basis of DOTS strategy Taking into account that over the last 5 years bacterioexcretion termination in Ukraine is 88,66% on average and cavern closure is 77,92%, it is stated that TB epidemic in Ukraine is not stabilized yet.*

Досягнення сучасної фізичної та світової досвід лікування туберкульозу довели, що для ефективної боротьби з туберкульозом необхідно реалізувати комплекс протитуберкульозних заходів, зокрема здійснювати профілактику туберкульозу, виявлення, лікування, диспансеризацію і медико-соціальну реабілітацію хворих з цим захворюванням. Однак у сучасних умовах соціально-економічної кризи у країні за нестачею фінансування охорони здоров'я здійснювати наведений комплекс протитуберкульозних заходів не уявляється можливим [2]. Тому найголовнішими протитуберкульозними заходами вважаються лікування і виявлення хворих на туберкульоз, що, на думку багатьох фахівців, можуть поліпшити епідеміологічну ситуацію з туберкульозу.

Лікування хворих на туберкульоз слід вважати найбільш пріоритетним і найбільш ефективним протитуберкульозним заходом [4]. У зв'язку з цим зменшується кількість джерел інфекції, що сприяє зараженню меншої кількості здорових осіб і відповідно приводить до зменшення захворюваності на туберкульоз. Забезпеченість антимікобактеріальними препаратами усіх хворих сприяє раціональному і безупинному їхньому лікуванню та зменшенню смертності від туберкульозу. Досягнуте зменшення захворю-

ваності на туберкульоз і смертності від нього за рахунок ефективного лікування хворих сприятливо позначається на епідеміологічній ситуації щодо туберкульозу в цілому, а також до хіміо-резистентного туберкульозу.

На сьогоднішній день ВООЗ для країн з різними рівнями розвитку інфраструктур охорони здоров'я рекомендована ДOTS – стратегія, яка ґрунтується на тому, що епідеміологічне значення має лише показник припинення бактеріовиділення [1]. Однак уже є досить багато наукових робіт, які доводять важливу роль також і показника загоєння порожнин розпаду як епідеміологічного показника [2]. Неясними залишаються рівні показників ефективності лікування хворих, при яких розпочинається вплив на епідеміологічну ситуацію з туберкульозу, особливо що стосується ситуації в Україні [3]. Дуже важливо встановити взаємозв'язок цих показників, особливо в період стабільної ситуації з туберкульозом в Україні у 80-ті роки та в період розвитку епідемії туберкульозу, що дозволить прогнозувати її розвиток.

На рис.1. показана динаміка відсотка припинення бактеріовиділення у вперше виявлених бактеріовиділювачів та захворюваності на бактеріальні форми туберкульозу (на 100 тисяч населення) в Україні.

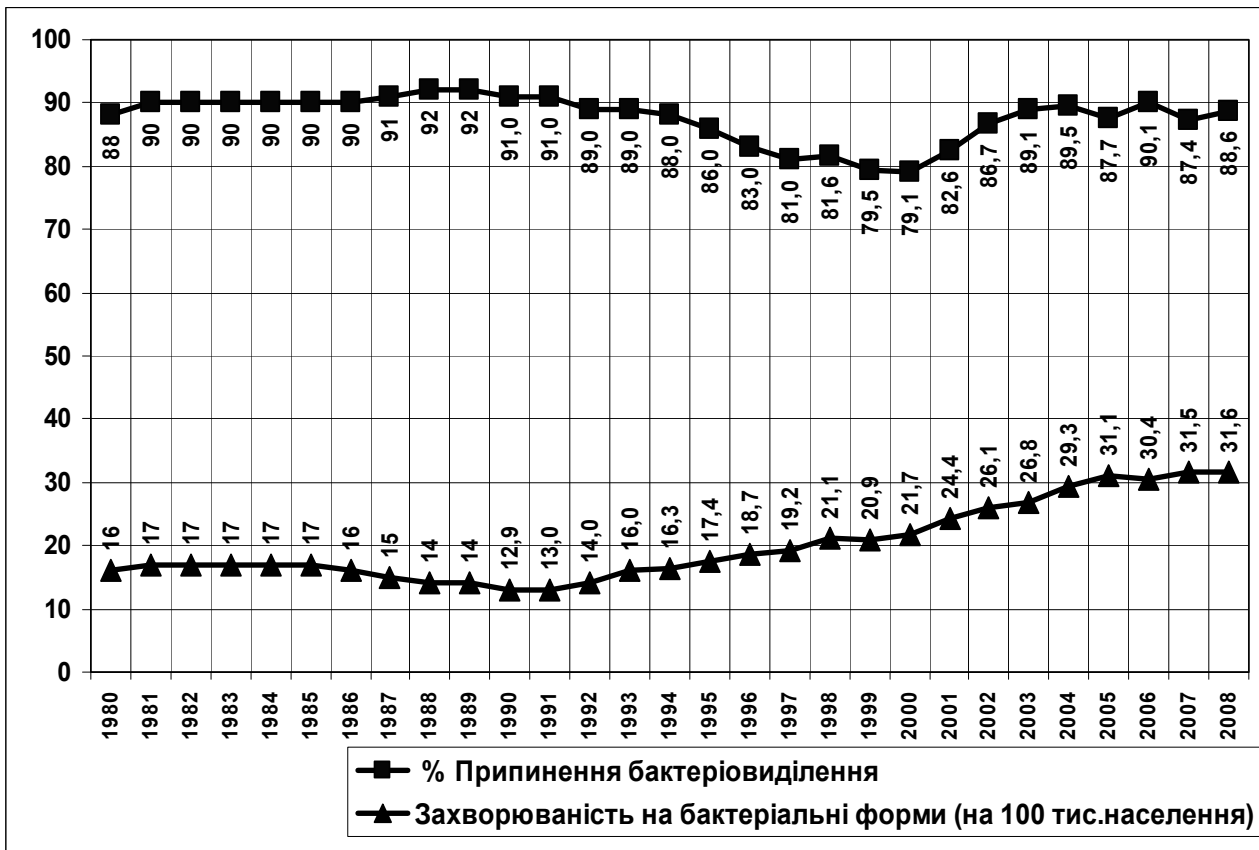


Рис. 1. Ефективність лікування хворих на туберкульоз (відсоток припинення бактеріовиділення у вперше виявлених бактеріовиділювачів) та захворюваність на бактеріальні форми туберкульозу (на 100 тис. населення) в Україні з 1980 р. по 2008 р.

З графіку видно, що між цими показниками існує тісний взаємозв'язок. Так, у період з 1981 по 1985 рр., коли ефективність лікування була стабільною, відсоток припинення бактеріовиділення складав 90 %, захворюваність на бактеріальні форми теж була стабільною та складала 17,0 на 100 тис.населення. Коли в 1987 – 1989 р.р. ефективність лікування підвищилась на 1,0 – 2,0%, захворюваність на бактеріальні форми знизилась до 12,9 на 100 тис. населення, що склало зниження на 24,0 %. У 1992 році відсоток припинення бактеріовиділення знизився на 2,0 %, захворюваність на бактеріальні форми туберкульозу зросла з 12,9 до 14,0 на 100 тис. населення, що склало зростання на 8,5%. Зниження ефективності лікування продовжувалось до 2000 року, та склало 12,9 %, а захворюваність на бактеріальні форми туберкульозу зросла з 12,9 до 21,7 на 100 тис. населення у 2000 році, що склало зростання на 68,2 %, (або зростання в 5 разів).

Висока залежність цих двох показників говорить про те, що захворюваність на бактеріальні форми туберкульозу, а, відповідно, і епідеміологічна ситуація по туберкульозу в пер-

шу чергу залежить від ефективності лікування та припинення бактеріовиділення.

Значне зниження ефективності лікування привело до збільшення бактеріовиділювачів, а, відповідно, і до зростання захворюваності. Як видно з графіку, коли після 2000 року було розпочато державні централізовані закупки антимікобактеріальних препаратів, ефективність лікування почала зростати, але захворюваність на бактеріальні форми туберкульозу продовжувала зростати з 21,7 на 100 тис. населення у 2000 році до 31,6 у 2008 році, або зростання на 45,6 %. Це майже відповідає зростанню захворюваності з 1991 по 2000 р.р.

Дуже тривожною є динаміка показника відсотка припинення бактеріовиділення. Якщо з 2000 по 2003 роки він щорічно зростав з 79,5% до 89,1%, або в середньому більше ніж на 3,0 % в рік, то за останні 5 років він у середньому становить 88,66 %.

Якщо врахувати тісний взаємозв'язок цих двох показників, особливо з 1980 року по 1991 рік, то зниження показника захворюваності на бактеріальні форми туберкульозу розпочалося лише тоді, коли показник відсотка припинення

бактеріовиділення досяг 92,0 %, після 5- річного стабільного показника в 90,0% та 5- річного стабільного показника захворюваності на бактеріальні форми, який становив 17,0 на 100 тис. населення.

Виходячи з такої закономірності, очікувати зниження захворюваності на бактеріальні форми туберкульозу можливо лише тоді, коли відсоток припинення бактеріовиділення становитиме не менше 91,0 % - 92,0 %.

Враховуючи те, що показник захворюваності на бактеріальні форми туберкульозу продовжує

зростати, а ефективність лікування складає 88,0 %, говорити про стабілізацію епідемії туберкульозу в Україні передчасно. Можливо говорити лише про зниження темпів її розповсюдження.

Підтвердженням вищесказаного, може бути також апроксимація показника відсотка припинення бактеріовиділення та захворюваності на бактеріальні форми туберкульозу на найближчі роки на основі регресійного аналізу методом найменших квадратів (додавання лінії тренда), яка надана на рис.2.

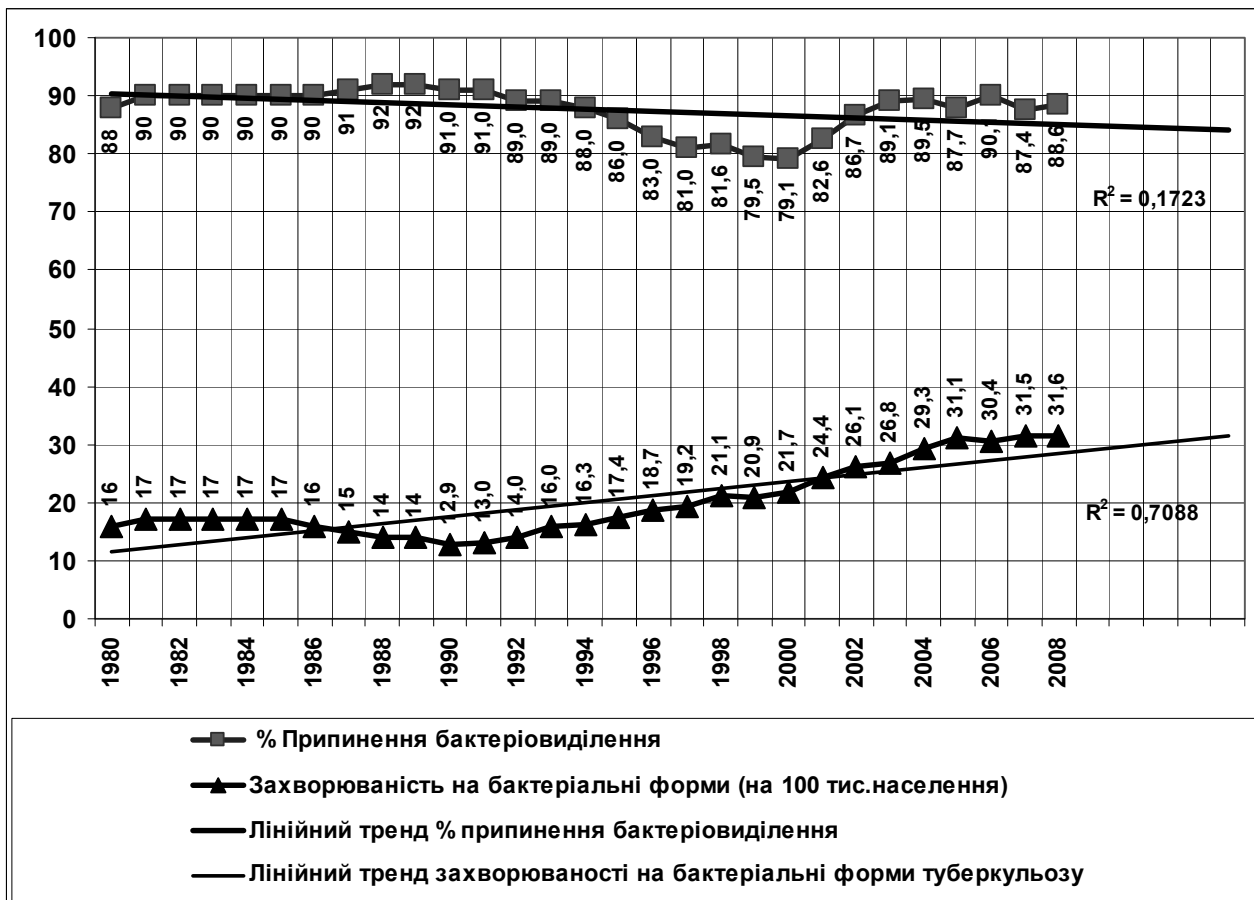


Рис. 2. Апроксимація (моделювання) показника відсотку припинення бактеріовиділення та захворюваності на бактеріальні форми туберкульозу

З лінійного тренду відсотка припинення бактеріовиділення видно, що він негативний, тобто відсоток припинення бактеріовиділення може знижуватись, хоча вірогідність цього досить невисока ($R^2 = 0,17$), але лінійний тренд захворюваності на бактеріальні форми туберкульозу зростає досить швидко, а $R^2 = 0,71$ тобто наближується до 1,0, що вказує на високу вірогідність такої динаміки показника.

Другим важливим показником ефективності

лікування є відсоток закриття каверн у вперше виявлених хворих. Він є об'єктивним та відображає реальну картину ефективності лікування, тому що потребує рентгенологічного обстеження в динаміці. Динаміка показника відсотка закриття каверн у вперше виявлених хворих, динаміка захворюваності на деструктивні форми туберкульозу (на 100 тис.населення) і їх лінійні тренди надана на рис.3.



Рис. 3. Відсоток закриття каверн у вперше виявлених хворих, захворюваність на деструктивні форми туберкульозу (на 100 тис.населення) в Україні, їх лінійні тренди та апроксимація показників на майбутні 5 років

З графіку видно, що динаміка та взаємозв'язок цих показників повністю співпадає з динамікою та взаємозв'язком показників відсотку припинення бактеріовиділення та захворюваності на бактеріальні форми туберкульозу, які відображені на рис.2. Необхідно відзначити лише те, що до початку розвитку епідемії туберкульозу зниження захворюваності на деструктивні форми розпочалося лише при відсотку закриття каверн у вперше виявлених хворих не нижче 81,0 - 82,0 %. За останні 5 років суттєвої динаміки підвищення відсотка закриття каверн не спостерігається, і вона в середньому становить 77,92%. З лінійного тренду відсотка закриття каверн видно, що показник має тенденцію до зниження, проте імовірність такого зниження невисока ($R^2=0,12$), що майже дорівнює імовірності відсотку припинення бактеріовиділення ($R^2=0,17$), а лінійний тренд захворюваності на деструктивні форми має тенденцію до зростання та імовірність велика ($R^2 = 0,79$), навіть вища, ніж імовірність зростання показника захворюваності на бактеріальні форми.

Третім важливим показником ефективності лікування туберкульозу є показник частоти рецидивів туберкульозу. Як показав аналіз, у період зниження показників захворюваності, смертності від туберкульозу з 1980 року по 1990 рік йшло і

зниження кількості рецидивів. З початком зростання захворюваності та смертності в 1991 році та розвитком епідемії туберкульозу в 1995 році показник кількості рецидивів продовжував знижуватись з 6,9 до 5,9 у 2003 році. Таким чином, показник кількості рецидивів не відображає реальної ситуації розвитку епідемії туберкульозу в Україні і не може використовуватись для її оцінки та прогнозування. Можливо, це пов'язано з порушенням статистичної звітності та включенням хворих з рецидивами туберкульозу до інших облікових груп.

Враховуючи те, що розвиток епідемії туберкульозу в Україні має свої регіональні особливості, такі як переміщення найвищих рівнів захворюваності на всі форми активного туберкульозу в промислово розвинені регіони, важливо також проаналізувати регіональні особливості ефективності лікування. Найвищі показники ефективності лікування були у 1990 році. Значної різниці в ефективності лікування по областях не було. Найвищі показники були в Херсонській, Чернігівській, м.Севастополі, Миколаївській, Івано-Франківській, Волинській областях. Найнижчі показники спостерігались в 1999 та 2000 роках, особливо низькі вони були в Рівненській, Хмельницькій, Донецькій, Івано-Франківській, Київській областях. Починаючи з

2001 року, коли були проведені централізовані закупки антимікобактеріальних препаратів, ефективність лікування розпочала підвищуватись одночасно у всіх областях, та в 2008 році в багатьох областях майже досягла рівня 1990 року, за винятком АР Крим, Миколаївської, Сумської, Херсонської, Чернівецької областей та м.Севастополь. З цього можна зробити висновок, що ефективність припинення бактеріовиділення більш за все залежить від забезпечення антимікобактеріальними препаратами та не існує суттєвої регіональної відмінності, на відміну від регіональних особливостей захворюваності на всі форми активного туберкульозу.

Найвищий відсоток закриття каверн спостерігався в 1990 році. При цьому відмічались досить значні відмінності в ефективності лікування в областях України. Так, найвищі показники спостерігались в м.Севастополь (93,0 %), Хмельницькій (91,0 %), Волинській (91,0 %), Закарпатській (90,0 %), а найбільш низькі у Львівській (70,0 %), Вінницькій (71,0 %), Київській області (74,0 %) та м.Києві (68,0 %). Найнижчі рівні ефективності лікування спостерігались в 2000 році, але різниця між областями також зберігалась. Підвищення ефективності лікування почало спостерігатись також з 2001 року, після централізованих закупок антимікобактеріальних препаратів. У таких областях, як Житомирська, Київська, Львівська, Полтавська, Харківська та м.Києві процент закриття каверн перевищив показник 1990 року. В 2008 році найнижчі показники закриття каверн спостерігались в Чернівецькій, Тернопільській, Миколаївській та Луганській областях. Це області з високими рівнями захворюваності на туберкульоз. Існує різниця в ефективності лікування різних нозологічних форм туберкульозу - процент припинення бактеріовиділення та відсоток закриття каверн у хворих з деструктивними формами в деяких областях України. Різниця у відсотках припинення бактеріовиділення може полягати в якості роботи лабораторної служби та рівні її матеріально-технічного забезпечення, а відсоток закриття каверн є більш об'єктивним показником, який відображає реальну ситуацію з лікуванням туберкульозу в областях.

Цей факт підтверджує те, що в зниженні ефективності лікування в останні роки відіграє роль не лише поява хіміорезистентних форм мікобактерій, а організація лікувального процесу в області та матеріально-технічний стан її протитуберкульозної служби.

З цього можна зробити висновок, що суттєвого покращення епідеміологічної ситуації в

Україні можна очікувати не лише від вирішення питання лікування хіміорезистентного туберкульозу, незважаючи на його важливість, а і від адекватного забезпечення антимікобактеріальними препаратами та вирішенням низки організаційних та матеріально-технічних питань.

Для підтвердження всіх положень, які викладені вище, тобто, тісний взаємозв'язок ефективності лікування, особливо відсотка закриття каверн з захворюваністю на деструктивні форми, прогнозування розвитку епідеміологічної ситуації в Україні, можна продемонструвати на прикладі Житомирської області. Ця область була вибрана у зв'язку з тим, що в ній протягом останніх майже 30 років не спостерігалось значних відхилень від середніх показників захворюваності та ефективності лікування по Україні, що може свідчити про високу достовірність статистичних даних, пов'язану зі стабільністю роботи протитуберкульозної служби. Область відноситься до територій з рівними забрудненості, що майже дорівнюють рівням забрудненості таких областей, як Харківська та Кіровоградська, де спостерігаються найвищі рівні захворюваності на всі форми туберкульозу. Ефективність лікування (відсоток закриття каверн) в цій області в останні роки найвища в Україні і становить 87,0 % (середній показник по Україні 77,8%). Враховуючи все вищеперераховане, область підходить для найбільш оптимістичного прогнозування розвитку епідеміологічної ситуації з туберкульозу в інших областях та в цілому в Україні.

Динаміка та взаємозв'язок показників повністю повторюють динаміку та взаємозв'язок показників відсотка припинення бактеріовиділення та захворюваності на бактеріальні форми туберкульозу по Україні, що надані на рис. 2. З 1981 по 1991 рр. захворюваність на всі форми активного туберкульозу розпочинала знижуватись, коли ефективність лікування становила не менше 90-91 відсотка. Це повністю співпадає з середньостатистичними показниками по Україні за ці ж роки. При цьому, чим вищим був процент ефективності, тим нижчим був рівень захворюваності. Наприклад, коли в 1991 році відсоток припинення бактеріовиділення зріс у порівнянні з 1990 роком з 91,0% до 97,0%, тобто на 6,0%, то показник захворюваності знизився з 41,0 на 100 тис. населення до 36,0 на 100 тис. населення, тобто відсоток зниження склав 12,0%. Починаючи з 1992 року, ефективність лікування розпочала значно знижуватись та становила в 1996 році 90,0%. Таке зниження ефективності вже привело до збільшення захворюваності, тоб-

то показник ефективності лікування 90,0% , який у 80-х роках уже приводив до зниження захворюваності, в кінці 90-х уже став недостатнім. Цей факт співпадає також із показниками в цілому по Україні, коли в 1991 році ефективність лікування знизилась до 91%, захворюваність уже почала зростати з 12,9 до 13,0 на 100 тис населення. Починаючи з 1996 року, тобто з оголошенням епідемії туберкульозу в Україні, ефективність лікування в Житомирській області значно знизилась та становила всього 78,2 % в 1999 році. Це привело до значного зростання захворюваності, яка була найвищою в 2005 році - 96,0 на 100 тис. населення (36,0 у 1991р). Ефективність лікування при цьому складала 92,5 %. Починаючи з 2006 року, коли ефективність лікування досягла 93,1, вперше за роки розвитку епідемії туберкульозу знизився показник захворюваності з 96,0 до 87,7 на 100 тис населення. Така ж тенденція спостерігалась і в наступні роки.

Все вищеперераховане говорить про тісний зв'язок між цими двома показниками та доводить, що відбулася зміна залежності показників в останні роки в порівнянні з 80-ми роками, а саме - для зниження захворюваності на всі форми активного туберкульозу потрібно мати показник не 90,0 % ефективності, а як мінімум 93,0 % та більше. Така зміна відбулася, можливо, у зв'язку з підвищенням вірулентності мікобактерій ту-

беркульозу та зниженням чутливості імунної системи. Тобто, менша кількість циркулюючих мікобактерій може вражати більшу кількість людей. Це положення підтверджується також тим фактом, що в останні роки найбільші рівні захворюваності на туберкульоз спостерігаються в основному в областях з високим рівнем забрудненості території, яке приводить в першу чергу до зниження імунологічної реактивності організму та росту професійної захворюваності.

Враховуючи це, досягти рівня ефективності лікування (відсотка припинення бактеріовиділення) в середньому по Україні 93,0 % та вище надзвичайно складно. Навіть якщо проаналізувати прогнозування розвитку епідеміологічної ситуації в Житомирській області, де ефективність лікування найвища по Україні, а лінійний тренд відсотку припинення бактеріовиділення уже позитивний, хоча імовірність подальшого підвищення дуже низька ($R^2=0,0029$), все-таки існує імовірність подальшого підвищення захворюваності ($R^2=0,27$)

Як уже вказувалось вище, більш об'єктивним та достовірним показником, який характеризує розвиток епідеміологічної ситуації туберкульозу, є показник відсотка закриття каверн. Динаміка захворюваності на деструктивні форми туберкульозу та відсоток закриття каверн у Житомирській області з 1980 року по 2008 рік та їх лінійні тренди надані на рис.4.

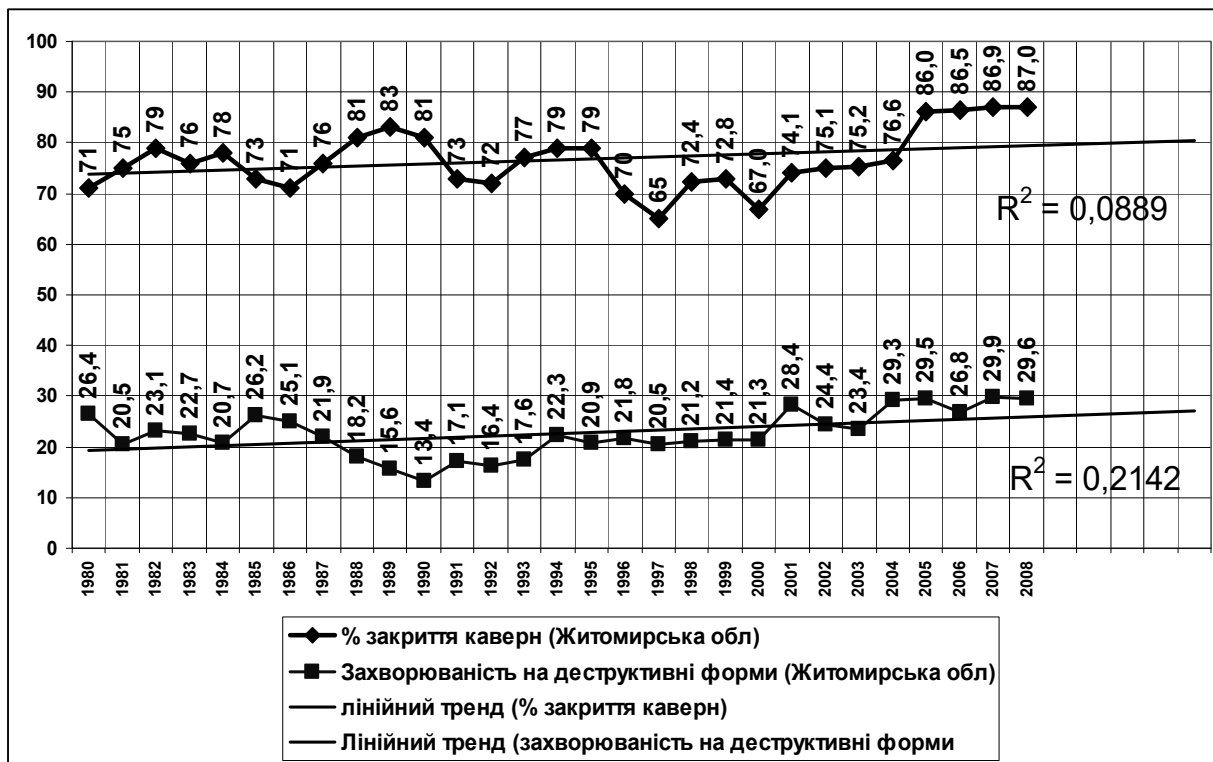


Рис. 4. Захворюваність на деструктивні форми туберкульозу та ефективність лікування (відсоток закриття каверн) у Житомирській області з 1980 року по 2008 рік та їх лінійні тренди

Як видно з графіку, між цими показниками існує аналогічний взаємозв'язок, навіть більш тісний, тому що найменші зміни ефективності лікування приводять до зміни захворюваності на деструктивні форми туберкульозу. Це видно навіть з циклічності цих показників, починаючи з 1980 року по 2000 рік. Враховуючи однакові зі зміною попередніх показників тенденції, детально зупинятись на них немає необхідності. Варто відмітити лише найважливішу з них. Якщо в 80-х та 90-х роках рівень ефективності лікування (відсоток закриття каверн) 78,0% - 79,0% уже приводив до зниження захворюваності, а 83,0 % до значного зниження захворюваності на деструктивні форми, то в період розвитку епідемії туберкульозу лише рівень ефективності лікування 86,5 % в 2006 році привів до зниження захворюваності з 29,5 в 2005 р. до 26,8 на 100 тис населення у 2006 році та стабілізації рівня захворюваності в наступні роки.

Така зміна співвідношення показників спадає зі зміною співвідношення відсотка припинення бактеріовиділення та захворюваності на всі форми активного туберкульозу. Це можна пов'язати лише зі зміною вірулентності мікобактерій та зниженням імунологічної реактивності організму. Таким чином, можна стверджувати, що для досягнення стабілізації та зниження захворюваності на туберкульоз в Україні необхідно досягти ефективності лікування (відсотка припинення бактеріовиділення) не нижче 93%, а відсотка закриття каверн не нижче 87%.

ВИСНОВКИ

1. Для аналізу розвитку епідеміологічної ситуації в цілому в Україні можна використо-

увати показник відсотка припинення бактеріовиділення, а для характеристики епідеміологічної ситуації в областях необхідно використовувати показник відсотка закриття каверн, у зв'язку з тим, що існує суттєва різниця цього показника в областях.

2. Показник частоти рецидивів туберкульозу не відображає реальної ситуації розвитку епідемії туберкульозу в Україні і не може використовуватись для її оцінки та прогнозування.

3. Відсоток припинення бактеріовиділення залежить від забезпечення антимікобактеріальними препаратами, і не існує регіональних особливостей ефективності лікування, на відміну від регіональних відмінностей захворюваності на всі форми активного туберкульозу.

4. Очікувати зниження захворюваності на бактеріальні форми туберкульозу в Україні можливо лише тоді, коли відсоток припинення бактеріовиділення становитиме не менше 91,0 %, а зниження захворюваності на деструктивні форми туберкульозу при відсотку закриття каверн не нижче 81,0 %. Дані показники суттєво відрізняються від показників, які взяті в основу ДОТС – стратегії, де мінімальним показником ефективності лікування є відсоток припинення бактеріовиділення – 85,0 %.

5. Враховуючи те, що показник захворюваності на бактеріальні форми туберкульозу продовжує зростати, відсоток припинення бактеріовиділення в Україні за останні 5 років складає в середньому 88,66%, відсоток закриття каверн становить 77,92%, можна стверджувати, що епідемія туберкульозу в Україні ще не стабілізувалась.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Інформаційний посібник з питань міжнародних стратегій протидії туберкульозу та рекомендованих стандартів надання послуг у цій галузі / В.В. Руденко [та ін.] – К.: 2008. – 84с.

2. Феценко Ю.І., Мельник В.М. Організація лікування хворих на туберкульоз. – К.: Здоров'я, 2009. – 487 с.

3. Феценко Ю.І., Мельник В.М. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. – К.: Здоров'я, 2002. – 902с.

4. Toman K. Tuberculosis case-finding and chemotherapy: Question and Answers. – Geneva: WHO, 2004. – 388р.



Л.В. Мирончук

РЕНТГЕНОГРАФІЯ ЛІКТЬОВОГО СУГЛОБА В ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ ПЕРІОДІ У ПРАКТИЦІ МЕДИКО-СОЦІАЛЬНОЇ ЕКСПЕРТИЗИ

*Український державний науково-дослідний інститут
медико-соціальних проблем інвалідності
м. Дніпропетровськ*

Ключові слова: рентгенографія,
ускладнення ушкоджень
лікттьового суглоба
Key words: X-ray, complications of
elbow joint damages

Резюме. В статті приведені результати аналізу рентгенограм (обычных, цифровых, функциональных) 138 пациентов с последствиями травм локтевого сустава. Определены частота и виды осложнений поврежденной локтевого сустава при обращении в медико-социальные экспертные комиссии по данным рентгенологического исследования. Нами была поставлена задача – создать такой способ рентгенографии верхней конечности, применение которого позволило бы путем цифровой обработки наложенных рентгенографических изображений повысить точность, информативность, снизить трудоемкость, дозу облучения, устранить инвазию и влияние нарушений движения локтевого сустава на определение диспозиции оси всей конечности.

Summary. The results of X-rays images analysis (ordinary, digital, functional) in 138 patients with the consequences of elbow joint damages are presented in the article. The frequency and types of complications of elbow joint damages are determined on evidence from X-rays images during medical and social expert examination. Therefore, we put a task – to create such method of skiagraphy of upper extremity, using which by means of digital processing of the imposed skiagraphy images would allow to promote exactness, informativity, to reduce labour intensivity, dose of irradiation, to remove invasion and influence of violations of motion of elbow joint to determine disposition of axis of the whole extremity.

Ушкодження суглобів верхньої кінцівки (ВК) в структурі травм складають до 50-60%, і серед них на лікттьовий суглоб (ЛС) припадає від 18% до 25% [3, 5, 6]. Незважаючи на велику кількість різноманітних методів лікування травм ЛС, питома вага несприятливих наслідків залишається високою - від 15% до 50%, за даними різних авторів, і у 18-20% випадків хворі визнаються інвалідами [1, 2, 7].

Відомо, що всі морфологічні особливості травматичних пошкоджень кісток та їх наслідків, в тому числі і ЛС, встановлюються за допомогою звичайних рентгенограм, проте методики рентгенологічного дослідження ЛС за останні роки зовсім не вдосконалювалися, незважаючи на впровадження у практичну медицину цифрової рентгенографії, яка має деякі переваги перед конвенційною рентгенографією.

Метою нашого дослідження було встановлення найчастіших ускладнень травматичних пошкоджень лікттьового суглоба, які приводили хворих до звернення в медико-соціальні експертні комісії (МСЕК), та вдосконалення рентгеноло-

гічного дослідження верхньої кінцівки за допомогою цифрових технологій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведений аналіз конвенційних та цифрових рентгенограм у прямій та бічній проєкціях 138 хворих (з них 90 чоловіків та 48 жінок) із застарілими пошкодженнями лікттьового суглоба, які звертались для обстеження, лікування і проведення медико-соціальної експертизи в клініку травматології і ортопедії Українського державного НДІ медико-соціальних проблем інвалідності (УкрДержНДІМСП). Середній вік хворих становив $41,8 \pm 10,3$ року. Для визначення ступеня порушення функції верхньої кінцівки всім хворим було проведено її функціональне дослідження в бічній проєкції – в положенні максимального згинання та розгинання.

Цифрове рентгенологічне дослідження верхньої кінцівки проводили за запропонованою нами методикою (патент № 28367 від 2007 р., № 30414 від 2008 р.) у вертикальному положенні пацієнта при супінації кисті в прямій проєкції з компонуванням зображення усієї кінцівки.

Для проведення більш ретельного аналізу матеріалу пацієнти із застарілими пошкодженнями ліктьового суглоба були розділені на 4 групи:

I. 3 пошкодженнями дистального відділу плечової кістки – 43 (31,2 %) особи;

II. 3 пошкодженнями проксимального відділу ліктьової кістки – 16 (11,6 %);

III. 3 пошкодженнями проксимального відділу променевої кістки – 14 (10,1 %);

IV. 3 поєднаними пошкодженнями кісток, які складають ліктьовий суглоб, – 65 (47,1 %).

У IV групі практично у всіх пацієнтів крім переломів в анамнезі були і різні види вивиху передпліччя, в решті груп вивихи зустрічались у поодиноких випадках.

Результати досліджень були оброблені статистично за допомогою персонального комп'ютера із використанням рекомендацій з обробки медичної інформації [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальні результати аналізу стосовно частоти і видів ускладнень травм ЛС у досліджених хворих надано в таблиці. Найчастішими ускладненнями травматичних ушкоджень ліктьового суглоба виявилися деформуючий артроз (75,4%) та посттравматичні контрактури (58,7%), розвиток яких відмічений при різних методах лікування (рис.1). Проте звертають на себе увагу і висока частота вкорочень кісток - 57,2% (рис.2) та наявність кутових деформацій - 49,3% (рис. 3), причиною яких можна вважати прямі помилки у виборі тактики лікування хворих на первинному етапі.

Найрідшими ускладненнями травматичних ушкоджень ліктьового суглоба виявилися його нестабільність (15,2%) (рис.2) та формування несправжніх суглобів (10,1%), які також приводили до патологічної рухливості кісток із порушенням функції суглоба.

Частота ускладнень травматичних ушкоджень ліктьового суглоба при зверненні хворих до МСЕК у групах спостереження

Види ускладнень	I група (n=43)		II група (n=16)		III група (n=14)		IV група (n=65)		Всього (n=138)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Деформуючий артроз	31	72,1*	13	81,2*	6	42,9	54	83,1**	104	75,4
Обмеження рухливості	26	60,5**	8	50*	3	21,4	44	67,7***	81	58,7
Вкорочення кісток	25	58,1*	8	50	6	42,9	40	61,5*	79	57,2
Кутові деформації	22	51,2*	8	50*	2	14,3	36	55,4*	68	49,3
Постзапальні зміни	17	39,5	5	31,2	4	28,6	26	40,0*	52	37,7
Нестабільність ЛС	3	7,0**	2	12,5	4	28,6	12	18,5	21	15,2
Всього	124	288,4**	44	275**	25	178,6	212	326,2***	405	293,5

Примітки: * - вірогідна різниця між показниками (*- p < 0,05, ** - p < 0,01, *** - p < 0,001); порівняння проводилось з III групою.

Як видно з таблиці, у кожній групі спостереження різних наслідків травм було набагато більше, ніж самих хворих, тобто у кожного пацієнта зустрічалося по 2-3 ускладнення. Найменша кількість ускладнень визначена в III групі (взагалі 178,6% на групу), тому з її показниками і проводилося порівняння. В середньому по групах частота ускладнень на одного хворого розподілилась таким чином: I група – 2,9; II група –

2,75; III група – 1,8; IV група – 3,3; в цілому – 2,9. У I і II групах вірогідно частіше зустрічались обмеження рухливості суглоба, деформуючий артроз та кутові деформації (p < 0,01). У IV групі всі ускладнення зустрічались вірогідно частіше, ніж у III групі. Між показниками I і IV груп вірогідної різниці не встановлено, хоча є тенденція до збільшення частоти ускладнень при поєднаних пошкодженнях.

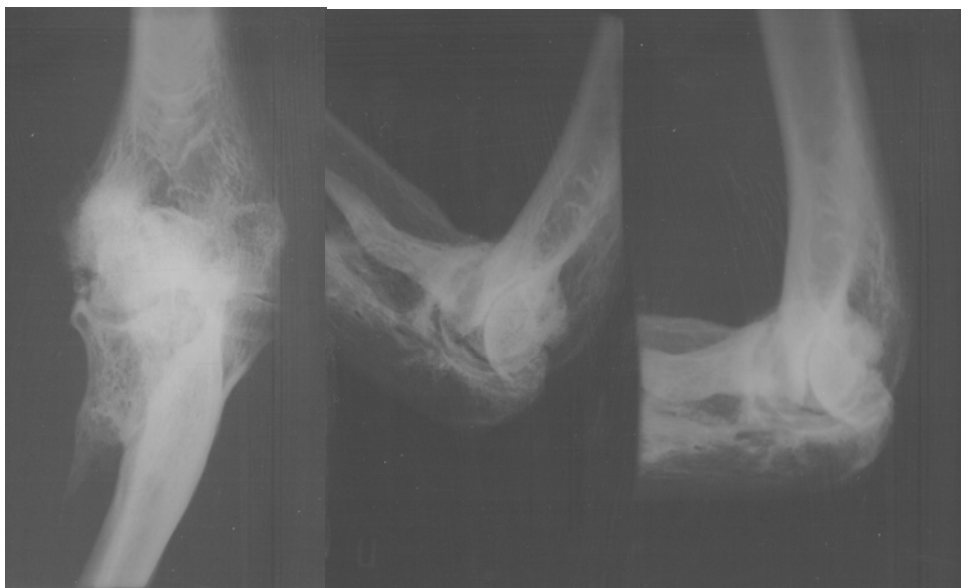


Рис.1. Рентгенограми хв.Т., 61 року, в прямій та бічних функціональних проекціях: посттравматичний деформуючий артроз та контрактура правого ліктьового суглоба

Найчастіше в нашому дослідженні відмічені м'якотканинні контрактури – 50,6%, кісткові (з наявністю осифікатів) зустрічались у 33,3% і змішані контрактури – в 16,1%. Вірогідно частіше осифікати зустрічались в I (30%) і IV (57,5%) групах, ніж в II (10%) і III (2,5%) групах ($p < 0,001$). Саме в групах розподіл на м'якотканинні контрактури, кісткові та змішані був

практично однаковий. Необхідно відмітити, що в нашому спостереженні відмічались переважно сформовані повністю (94,2%) осифікати, для яких характерна висока інтенсивність та чітке визначення губчастої структури (рис.4), частково сформовані відмічені лише в 5,8%, що пов'язано, на наш погляд, з тривалим періодом після отримання травми (в середньому $8,6 \pm 5,4$ року).



Рис.2. Рентгенограма хв. З., 52 років, у прямій проекції: посттравматичне вкорочення плечової, променевої і ліктьової кісток та нестабільність правого ліктьового суглоба

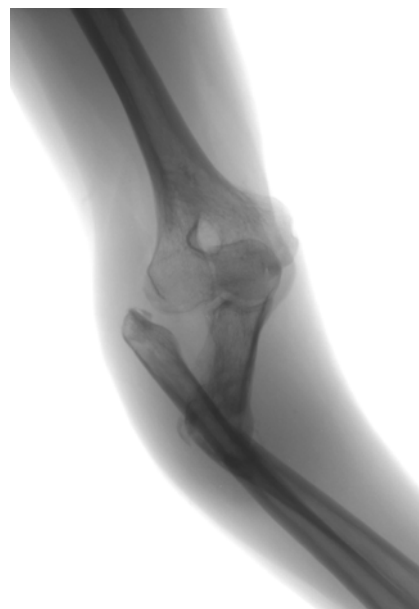


Рис.3. Рентгенограма хв. К., 38 років, у прямій проекції: посттравматична варусна деформація ліктьової кістки з її вкороченням та вивих голівки променевої кістки

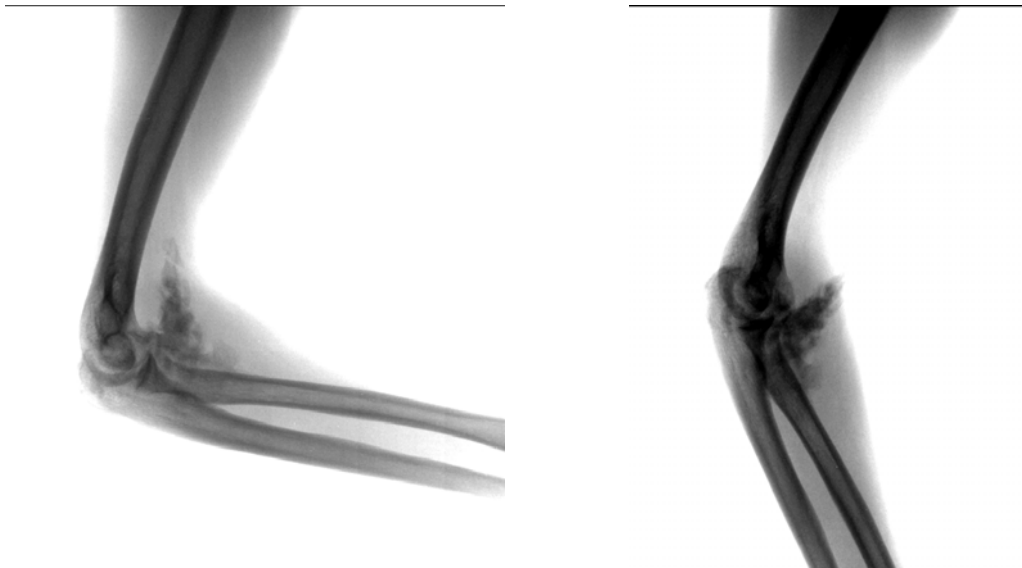


Рис.4. Сформований великий осифікат по передній поверхні променевої і плечової кісток, який є причиною контрактури ліктьового суглоба у хв. К., 46 років (на функціональних рентгенограмах: згинання - 90°, розгинання - 140°)



Рис.5. Цифрове суматійне зображення верхньої кінцівки в прямій проекції хв. В., 38 років, з наявністю вкорочення плечової кістки та вивиху передпліччя

Використання цифрової рентгенографії в прямій проекції за запропонованою нами методикою дозволило отримати повну уяву про стан верхньої кінцівки, встановити поздовжні розміри кісток (на основі чого встановлено вкорочення кінцівок в 57,2% випадків) та кут між ними. Найбільш часто вкорочення кісток відмічені в I і

IV групах (58,1% і 61,5% відповідно). Розміри вкорочення коливались від 1,5 до 7 см. Найбільше вкорочення відмічалось в IV групі за рахунок вкорочень двох кісток – і плечової (на $2,5 \pm 1$ см), і променевої (на $2,6 \pm 1,1$ см). У решті груп розміри вкорочення вірогідно не відрізнялися: в I групі – $3,2 \pm 1,2$ см; в II групі – $2,3 \pm 0,4$ см; в III групі – 3 ± 1 см. Комп'ютерне компонування зображення усєї кінцівки за рахунок цифрового моделювання ділянки зацікавленості за даними двох рентгенографічних експозицій (рентгівське зображення усєї верхньої кінцівки одержувалось на одній плівці (рис.5) зменшувало променеве навантаження на хворого.

ВИСНОВКИ

1. За даними променевих методів дослідження, найчастішими наслідками травм ЛС, які приводять до порушення функції верхньої кінцівки у хворих, є деформуючий артроз (75,4%), контрактури суглоба (58,7%) і вкорочення кісток (57,2%). Найбільш вираженими ці ускладнення виявилися у хворих із переломами дистального відділу плечової кістки (72,1%; 60,5%; 58,1% відповідно) та при поєднаних переломах кісток (83,1%; 67,7%; 61,5% відповідно).

2. Осифікати найчастіше розвиваються при переломах дистального відділу плечової кістки (30%) або при поєднаних переломах кісток (57,5%).

3. Використання цифрової рентгенографії за розробленою методикою дозволяє отримати додаткову інформацію без надмірного опромінення пацієнтів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бойко И.В. Медицинская реабилитация больных в последствиями травм и заболеваний локтевого сустава. – Дніпропетровськ: Пороги, 2006. – 154 с.
2. Гайко Г.В., Страфун С.С., Курінний І.М. Причини і структура інвалідності внаслідок травм верхньої кінцівки // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Лікування травм верхньої кінцівки та їх наслідків». – К., 2007.- С. 15-16.
3. Голяховський В.Ю. Повреждения локтевого сустава у взрослых : Автореф.: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1970. – 24с.
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе.- К.: МОРИОН, 2002. – 640с.
5. Behr C., Altchek D. The elbow: [Review] // Clin. Sports Med.- 1997.- Vol.16, N4.- P. 681-704.
6. Kuntz D., Baratz M. Fractures of the elbow // Orthop. Clin. North. Am.-1999. - Vol.30, N1. - P.37-61.
7. Shawn W. O'Driscoll The unstable elbow // J. Bone Joints Surgery.- 2000.- Vol.82-A.- P. 724-736.



УДК: 616-053.6-036.83:343.275

*Л.М. Юр'єва,
Е.І. Гура*

СИНДРОМ «ПОЗБАВЛЕННЯ БАТЬКІВСЬКОГО ПІКЛУВАННЯ»

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра психіатрії ФПО
(зав. – д.мед.н., проф. Л.М. Юр'єва)*

Ключові слова: синдром,
відсутність, батьківське
піклування, діти

Key words: syndrome, absence,
parental trusteeship, children

Резюме. В работе представлено описание психиатрического синдрома у детей 10-17 лет, лишенных родительской опеки. Синдром лишения родительской опеки – это проявление психических, поведенческих, наркологических, психосоматических, личностных последствий материнской и отцовской депривации в подростковом возрасте. Расстройств поведения (F91-92) выявлены более чем у 90%, клиническая депрессия (F3) более чем у 40%, невротические расстройства (F4) более чем у 35%, клинические формы никотиновой зависимости (F17) и злоупотребления алкоголем (F10) более чем у 80%, злоупотребление летучими растворителями (F18) более чем у 25% детей.

Summary. Description of psychiatry syndrome in children aged 10-17 years, deprived of parental care is presented in this work. The syndrome of parental care deprivation – manifestation of mental, behavioral, narcological, psychosomatic and personal consequences of maternal and paternal deprivation in teenagers. Behavior disorders (F91-92) are revealed more than in 90% of cases, clinical forms of depression (F3) more than in 40%, neurotic disorders (F4) more than in 35%, clinical forms of nicotinic dependence (F17) and alcohol abuse (F10) more than in 80%, volatile solvents abuse (F18) more than in 25% of children.

Досить часто зміни у суспільстві приводять до появи принципово нових або актуалізації історично значущих соціально-психологічних та клінічних синдромів. Іноді складно провести межу між соціальними феноменами та психіатричними синдромами. Можливо, саме це приводить до динамічного розвитку соціальної психіатрії [13]. Саме до таких феноменів доцільно віднести психіатричний синдром, який

специфічно виникає у дітей та підлітків, позбавлених батьківського піклування.

Завжди були діти, які внаслідок соціальних та психологічних катаклізмів зростали без батьківського піклування. Зрозуміло, що у них досить часто виникали психічні хвороби [2]. Рішенням проблем дітей-сиріт займались названі батьки, церква, інтернати, притулки, прийомні родини та дитячі будинки родинного типу.

Незважаючи на значні успіхи догляду та виховання, діти продовжували відставати у особистісному розвитку та демонстрували тяжкі психічні хвороби. Прорив вирішення проблеми «позбавлення батьківського піклування» стався у ХХ столітті, коли з'явилися роботи М. Кляйн, Д.В. Віннікотта, Д. Боулбі, Р. Шпиця. Вони довели першочергове значення для психічного розвитку дітей присутності матері, яка виконує свої обов'язки. Відсутність таких стосунків називають «материнською депривацією». В наш час погляд на дітей-сиріт як на страждаючих від наслідків «материнської депривації» є одним із домінуючих. Та, на наш погляд, для нормального розвитку дітей та підлітків потрібне піклування не тільки мами, а саме пари виконуючих свої обов'язки батьків. Це пов'язано з тим, що мама та батько дають дитині та підлітку принципово різні почуття. Традиційно з матерями пов'язане почуття любові, а з батьком – почуття безпеки. Відсутність одного з батьків приводить до дефіциту специфічного почуття. Це в свою чергу затримує психоемоційний розвиток дитини, а затримка розвитку з психіатричної точки зору – це завжди психопатологія [12]. Відомо, що роль матері більш значна для дітей, ніж для підлітків. Чим старше дитина, тим роль батька стає для нього більш важливою. Ця особливість пов'язана з тим, що саме «хороший батько» допомагає підлітку контролювати свої почуття та перейти до більш автономного життя. Діти та підлітки, позбавлені батьківського піклування, втратили піклування не тільки матерів, а і батьків та інших членів родини. Вони страждають від наслідків і материнської, і батьківської депривації. Саме тому, на наш погляд, український термін «позбавлення батьківського піклування» краще за все характеризує цю складну групу дітей та підлітків.

Історично в ХХ столітті в країнах пострадянського простору спостерігалось три хвилі загострення цікавості до психічних та поведінкових розладів у підлітків, позбавлених батьківського піклування. Перша хвиля пов'язана з наслідками громадянської війни та педагогічними спробами корекції підліткових розладів поведінки та емоцій. Класичним твором, який відображає погляди на подібні розлади першої половини століття, є «Педагогічна поема» А.С. Макаренка. Друга хвиля зацікавленості до проблеми позбавлення батьківського піклування пов'язана з наслідками другої світової війни та ім'ям класика ленінградської школи психіатрії А.Е. Лічко. Третя хвиля актуалізації проблеми є наслідком розпаду Радянського Союзу. Зрозу-

міло, що при різноманітних соціальних катаклізмах у першу чергу страждає більш незахищена частина суспільства, до якої належать діти та підлітки, позбавлені батьківського піклування. У роботі, присвяченій дітям-сиротам, А.М. Прихожан та Н.Н. Толстих наводять сучасні статистичні дані про долю вихованців притулків у Росії. Серед випускників сирітських закладів у дорослому житті 40% хронічно зловживають психоактивними речовинами, 40% ведуть асоціальний стиль життя та потрапляють у місця позбавлення волі, 10% скоюють завершений суїцид і тільки 10% живуть відносно нормально. Надані дані свідчать про те, що у дітей та підлітків виникають специфічні аутодеструктивні психічні, поведінкові, наркологічні та психосоматичні розлади, пов'язані саме з «позбавленням батьківського піклування». З психіатричної точки зору, такі специфічні проблеми є самостійним клінічним синдромом, який має єдиний механізм виникнення та означає визначене співвідношення ознак специфічного психічного розладу у дітей та підлітків, позбавлених батьківського піклування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Протягом 2004 – 2010 років були проведені психіатричні та наркологічні консультації у дитячих підтримуючих закладах Дніпропетровська. Були обстежені 162 підлітки, позбавлені батьківського піклування. Діти у притулках були оглянуті педіатром та психологом. Висновки про стан здоров'я та інтелектуальні здібності підлітків дозволяв їм проходити навчання в загальноосвітній школі. Контрольну групу складала 51 дитина 14-17 років. Діти з контрольної групи мали звичайні родини та проходили навчання в учбових закладах Дніпропетровської області. Методи дослідження: клініко-психопатологічний метод, батарея психометричних методів з 15 психологічних тестів та методи математичної статистики. Саме вони дозволили дослідити різноманітні медико-соціальні наслідки позбавлення батьківського піклування. Використовувались TNT – дослідження когнітивних функцій [12], «Лист життєвих подій (RALLE)» (А. Подольський, О. Ідобаєва, П. Хейманс) [4], «Депрископ» (А. Подольський, О. Ідобаєва, П. Хейманс) [4], «Children's Depression Inventory» для дітей 7-17 років (М. Ковач) [4], Шкала особистої тривожності для учнів 10-16 років (А.М. Прихожан) [8], ПДО (А.Е. Лічко) [7], «Шкала тривоги у підлітковому віці» [9], індикатор копінг-стратегій (Д. Амірхана) [9], дослідження самооцінки [9], експрес-діагностика характерологічних особливостей у підлітків

(Айзенка) [10], діагностика домінуючих психологічних захистів (В.В. Бойко) [11], діагностика типології психічних захистів (Р. Плутчик в адаптації Л.І. Вассермана, О.Ф. Еришева, Е.Б. Клубової та інших) [11], копінг-поведінка в стресових станах (С. Норман, Д.Ф. Ендлер, Д.А. Джеймс, М.І. Паркер; адаптовано Т.А. Крюковою) [11], дослідження Я-концепції для дітей з дошкільного віку до дорослих [3], ІЛК –дослідження якості життя підлітків [6], спеціальна уніфікована система «квантифікованої оцінки клініко-фармакологічної дії психофармакологічних препаратів» [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження 162 підлітків, позбавлених батьківського піклування, свідчать про те, що в результаті втрати родини виникають специфічні психіатричні наслідки та їх клінічні прояви. Ці прояви не вкладаються у досить жорстке ложе класичних психіатричних діагнозів. Всі вони пов'язані між собою та мають спільний механізм розвитку. У підлітків діагностують тривожні та афективні розлади (F3-4), розлади соціальної поведінки (F9-92), залежність від психоактивних речовин (F10-19), психосоматичні розлади, патологію підліткової особистості. Для опису специфічного клініко-психопатологічного та медично-психологічного стану хворих дітей нами введено розуміння синдрому «позбавлення батьківського піклування».

Синдром «позбавлення батьківського піклування» – прояв психічних, поведінкових, наркологічних, психосоматичних, особистісних наслідків материнської та батьківської депривації у підлітковому віці.

Дані дослідження свідчать про те, що синдром «позбавлення батьківського піклування» – досить тяжкий неспіхотичний психічний розлад: розлади соціальної поведінки (F91-92) було діагностовано більше ніж у 90% осіб, клінічну депресію (F3) більше ніж у 40% осіб, невротичні розлади (F4) більше ніж у 35% осіб, клінічні форми нікотинової залежності (F17) більше ніж у 80% дітей, зловживання алкоголем (F10) більше ніж у 80% дітей, зловживання летючими речовинами (F18) більше ніж у 25% дітей.

При розширеному тлумаченні синдрому «позбавлення батьківського піклування» у зв'язку з характеристикою проявів властивостей нервової системи та поєднання певних ознак характеру підліткової особистості доцільно говорити про патологію підліткової особистості. Це переважання антисоціальних та гіпертимних особливостей структури особистості підлітків, дефіцит сумління та моралі, проблеми внутрішнього

контролю, інші дефекти Супер-Его. Особливістю дослідженої групи підлітків є використання примітивних неусвідомлених психологічних захистів. Всемогутні фантазії величі були виявлені у 88,9% підлітків з афективними проблемами. Це свідчення низького рівня почуття реальності в особистості та її інфантильності. Саме низька особиста зрілість підлітків зумовлює тяжкість проявів синдрому «позбавлення батьківського піклування».

У залежності від переважаючих складових психічних компонентів синдрому у підлітків, вони потрапляють до поля зору різних спеціалістів (антисоціальна поведінка – органи правопорядку; психічні прояви – психіатрія; зловживання психоактивними речовинами – наркологія; психосоматичні розлади – педіатрія; психологічні конфлікти – психологія). При проведенні специфічної соціальної, медичної та психологічної реабілітації спеціалістам, працюючим із підлітками, доцільно враховувати всі складові синдрому «позбавлення батьківського піклування». Саме це запобігає зміщенню вектора зовнішніх клінічних проявів синдрому «позбавлення батьківського піклування» з однієї сфери компетенції в іншу.

Нами була розроблена програма реабілітації підлітків із переважанням у структурі синдрому «позбавлення батьківського піклування» розладів соціальної поведінки (F91-92) [14]. Програма реабілітації має 10 послідовних кроків:

1-й крок - подолання анозогнозії серед дітей та осіб, виконуючих функції батьків;

2-й крок - прийняття того факту, що проблема неконтрольована поведінка є зовнішнім відображенням внутрішнього психоемоційного стану;

3-й крок – діагностика внутрішнього психоемоційного стану;

4-й крок – виділення переважаючого психопатологічного афекту;

5-й крок – діагностика захисних структур особистості, які беруть участь у перетворенні афектів у поведінку;

6-й крок – подолання виявлених психічних захистів особистості;

7-й крок – нормалізація психоемоційного стану;

8-й крок – нормалізація поведінки;

9-й крок – формування внутрішнього контролю;

10-й крок – усвідомлення дітьми того факту, що адекватна поведінка є основою безпеки людини у суспільстві.

Проведена оцінка ефективності програми реабілітації підлітків з переважанням у структурі синдрому розладів соціальної поведінки (F91-92). Використовувалася скорочена шкала оцінки терапії при розладах поведінки та емоцій. Вона є частиною спеціальної уніфікованої системи Ю.А. Александровського, Г.М. Руденко, Г.Г. Незманова, яка була розроблена для оцінки

клінічної дії фармакологічних препаратів при невротичних та межових психічних порушеннях. У ній використовуються класичні узагальнені шкали психічних розладів та шкали 6-бальної оцінки інтенсивності симптомів. Дослідження проводились «до» та «після» курсу психотерапії. Результати дослідження надані в таблиці.

Оцінка ефективності реабілітації (M±m)

Показники	До лікування	Після лікування	Вірогідність різниць
Афективні порушення	3,84±0,10	1,44±0,09	p<0,001
Поведінкові порушення	3,18±0,08	0,87±0,09	p<0,001
Показники адаптації	3,58±0,05	1,65±0,06	p<0,001

Примітка: р- вірогідність різниць наданих показників «до» та «після» реабілітації.

Перспективними напрямками дослідження синдрому «позбавлення батьківського піклування» у дітей та підлітків є створення моделі ранньої медично-психологічної діагностики та психокорекції афективної, наркологічної, психосоматичної складової синдрому, на основі вивчення закономірностей медично-психологічних, клінічних, вікових та соціальних характеристик досліджених.

Диференційну діагностику синдрому «позбавлення батьківського піклування» відповідно представленим О.С. Чабаном соціально-психологічним синдромам нової епохи (2008) проводять з підлітковим синдромом, синдромом дітей розлучених сімей, синдромом покоління «Ні», синдромом материнської депривації, деприваційним синдромом.

ВИСНОВКИ

1. Психіатричний синдром «позбавлення батьківського піклування» є проявом психічних, поведінкових, наркологічних, психосоматичних та особистісних наслідків материнської та батьківської депривації у підлітковому віці.

2. Синдром відображає співвідношення в різних пропорціях у підлітків: тривожних та афективних розладів; розладів соціальної поведінки; залежності від психоактивних речовин; психосоматичних розладів та патології підліткової особистості.

3. При проведенні профілактики та реабілітації доцільно враховувати всі складові синдрому. Перспективними напрямками дослідження синдрому є вивчення його афективних, наркологічних та психосоматичних складових.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства.: Учеб. пособие. – М.: Медицина, 2000. – 496 с.
2. Барыльник Ю.Б. Клинико-социальные аспекты оказания психиатрической помощи безнадзорным несовершеннолетним // I национальный конгресс по социальной психиатрии: Научные материалы. – М: ГЕОС, 2005. – С. 11-12.
3. Василькова О. Системний підхід до організації діагностики, розвитку та корекції особистості // Дефектолог. – 2007. – №8 (8). – С.60-63.
4. Диагностика подростковой депрессивности. Теория и практика / А.И.Подольский, О.А.Идобаева, П. Хейманс [и др.]. – СПб.: Питер, 2004. – 202с.
5. Диагностика эмоционально-нравственного развития / Ред. и сост. И.Б. Дерманова.–СПб.: 2002.–194с.
6. Дмитриева Т.Н., Дмитриева И.В., Каткова Е.Н. Опыт применения опросника для оценки качества

- жизни детей и подростков с психическими расстройствами // Клинич. и соц. психиатрия. – 1999. – №4. – С. 39-41.
7. Личко А.Е. Акцентуации характера как концепция в психиатрии и медицинской психологии // Обзор психиатрии и мед. психологии. –1993. – №3 - С. 5-17.
8. Прихожан А.М. Тревожность у детей и подростков: психологическая природа и возрастная динамика. – М.: МОДЭК, 2000. – С.283.
9. Прихожан А.М., Толстых Н.Н. Психология сиротства. - 2-е изд. - СПб.: Питер, 2005. – 400 с.
10. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика.: Учеб. пособие. – Самара: 2001. – 341с.
11. Фетискин Н.П., Козлов В.В., Мануйлов Г.М. Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп. - М.: Изд-во ин-та психотерапии, 2002. – 483с.

12. Хил Д., Моэн Б. Расстройства поведения детского и подросткового возраста / За ред. В. Штенгелова. – К.: Сфера, 2006. – 540 с.

13. Чабан О.С. Соціально-психологічні синдроми нової епохи, або чим доповнює час та суспільство психологічний словник // Міжнародний психі-

атричний, психотерапевтичний та психоаналітичний журнал. – 2008. – Т.2 №1(2) . – С.60-65.

14. Юр'єва Л.М., Гура Е.І. Реабілітація підлітків, позбавлених батьківського піклування: Монографія. – Дніпропетровськ: Журфонд, 2009. – 118с.



УДК 616.379-008.64:577.115:615.874.2:616-036.83

С.А. Калмиков

ДИСЛІПОПРОТЕЇДЕМІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ II ТИПУ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

*Харківська державна академія фізичної культури
кафедра спортивної медицини та фізичної реабілітації
(зав. – к. мед. н., D. Ph., доцент О.В. Пешкова)*

Ключові слова: *фізична реабілітація, дієтоterapia, дисліпідемія, цукровий діабет*
Key words: *physical rehabilitation, dietotherapy, dislipidemias, diabetes mellitus*

Резюме. *Стаття посвячена изучению особенностей дислипидемий у больных инсулинонезависимым сахарным диабетом и ее коррекции после проведения лечения с применением средств физической реабилитации и диетотерапии. У больных ИНСД дислипидемия является провоцирующим фактором в развитии и прогрессировании микро- и макроангиопатий. Установлено наличие тенденции к более значительному улучшению показателей липидного спектра крови у больных ИНСД, которые занимались по авторской программе физической реабилитации с применением лечебной гимнастики, основой которой являлись физические упражнения с элементами йоговских асан и регламентированные дыхательные упражнения; дозированной ходьбы; диетотерапии.*

Summary. *The article is devoted to the study of features of dislipidemias in the patients with type 2 diabetes and its correction after the treatment with the use of facilities of physical rehabilitation and dietotherapy. Dislipoproteidemia is a provocative factor in development and progress of micro- and macroangiopatias in these patients. It was established the presence of tendency to a more considerable improvement of indices of blood lipid spectrum in patients who were engaged in author's program of physical rehabilitation with the elements of yoga asanas and regulated respiratory exercises; dosed walking; dietotherapy.*

Проблема цукрового діабету (ЦД) на сьогодні є актуальною, про що свідчать прогностичні оцінки експертів ВООЗ, згідно з якими до 2025 р. кількість хворих на цю патологію у світі перевищить 330 млн., 85-90% з яких припадатиме на ЦД II типу. Високий рівень смертності та інвалідизації при цій патології зумовлений розвитком і прогресуванням численних ускладнень: макро- та мікроангіопатій, нейропатій.

Епідеміологічні дослідження показали, що понад 50% жінок і чоловіків, хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет (ІНЦД), мають атерогенні порушення в ліпідному спектрі плазми крові. Вважається, що гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія поряд зі змінами в метаболізмі вуглеводів, порушеннями мікро-

циркуляції при ЦД є попередниками розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальної гіпертензії (АГ) і нефропатії [2].

Дисліпідемія, яка є основним фактором ризику атеросклерозу при ЦД, має ряд особливостей. Серед них зміни ліпідного спектру крові не тільки кількісного характеру (гіпертригліцеридемія – підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЦ), зменшення вмісту холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ)), але й, що найголовніше, – якісні відмінності у складі та характері обміну ліпідів крові: поява малих щільних ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЦ), неферментативне глікозилювання апопротеїнів, підвищення перекисного окиснення ліпідів. При

цьому ЦД нівелює захисну роль жіночого організму щодо виникнення ІХС (абсолютний ризик коронарної смерті при ЦД вдвічі вищий у чоловіків і в 4,7 раза у жінок, у порівнянні з особами без діабету) [4]. Ймовірно, саме якісні зміни ліпідів крові, маючи більш важливе патогенетичне значення, ведуть до ініціації та прогресування процесів атерогенезу при ЦД. При цьому основною проблемою є неможливість їх визначення в умовах практичної медицини, що пов'язано з високою вартістю та складністю біохімічних методик. Різні варіанти дисліпопротеїдемій при ІНЦД – гіпертригліцеридемія або зниження рівня ХС ЛПВЩ, значне зростання ЛПНЩ – погіршують прогноз у цих хворих і вимагають ліпідкоригувальної терапії. Сучасні методи лікування ІНЦД передбачають зміну стилю життя (дієта, дозовані фізичні навантаження), а також індивідуалізовану фармакотерапію цукрознижувальними препаратами [3].

До медикаментозної терапії гіперліпопротеїнемій при ЦД II типу слід вдаватися тоді, коли дієтотерапія виявляється неефективною [4]. Критеріями ефективності дієтотерапії та медикаментозного лікування хворих на ЦД є рівні таких показників ліпідного обміну: загальний холестерин $<4,5 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, ТГ $<1,7 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, ЛПНЩ $<2,6 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, ЛПНЩ у хворих на ЦД і ІХС $<1,9 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$ [3]. Гіпокалорійна дієта повинна поєднуватись зі збільшенням обсягу фізичних навантажень з урахуванням супутніх захворювань і ускладнень ЦД. Одночасно гіпокалорійна дієта повинна мати гіполіпідемічну спрямованість.

Основною метою даної роботи стало вивчення особливостей дисліпопротеїдемій у хворих на цукровий діабет II типу на фоні застосування дієтотерапії в поєднанні із засобами фізичної реабілітації.

Ця робота виконувалася нами у відповідності до теми «Зведеного плану науково-дослідної роботи у сфері фізичної культури і спорту на 2006-2010 рр.» Міністерства України у справах сім'ї, молоді та спорту за темою: «Медико-біологічне обґрунтування комплексного підходу до фізичної реабілітації тренуваних і нетренуваних осіб із захворюваннями різних систем організму з використанням інформаційного моделювання», шифр теми 4.3.3.2.п., номер державної реєстрації: 0108U004553.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для досягнення поставленої мети нами була набрана група з 120 хворих на цукровий діабет II типу середньої тяжкості (50 чоловіків та 70 жінок), що перебувають під диспансерним наглядом у Міській поліклініці №6 Московсь-

кого району м. Харкова. Середній вік пацієнтів склав $45,62 \pm 7,34$ року. Термін хвороби складав 3-5 років. Пацієнти були доволно розділені на чотири групи: чоловіки – 25 осіб основної групи та 25 осіб – контрольної; жінки – 35 осіб основної групи та 35 осіб – контрольної. У хворих мали місце супутні захворювання й ускладнення цукрового діабету (ЦД): ішемічна хвороба серця (ІХС) (23,5%), діабетична міокардіопатія (22,5%), гіпертонічна хвороба II ст. (ГХ) (67,4%), ожиріння I-III ст. (39,1%), дисциркуляторна енцефалопатія (17,4%), діабетична ангіопатія сітківки (54,0%), ангіопатія судин нижніх кінцівок (12,8%). За рівнем глікемії, наявністю ускладнень цукрового діабету та супутньої патології групи були однорідні. Всім пацієнтам проводилась стандартна лабораторна діагностика ліпідного спектру крові. Пацієнтам усіх груп проводилась стандартна базисна цукрознижувальна терапія.

Для вирішення поставлених завдань хворі основної групи (ОГ) займалися ЛФК за авторською програмою фізичної реабілітації (з урахуванням ступеня важкості ЦД і наявності супутньої патології), яка включала лікувальну гімнастику, основою якої були фізичні вправи з елементами йогівських асан і регламентовані дихальні вправи з урахуванням тону симпатичного або парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи (ВНС) хворих, дозовану ходьбу. Гіполіпідемічне та цукрознижувальне харчування хворих ОГ було розроблене з урахуванням рекомендацій Американської асоціації серця (дієти №1-3) та згідно з принципами Аюрведичної дієтотерапії [4,5]. Хворі контрольної групи (КГ) займалися ЛФК за загальноприйнятими методиками з урахуванням ступеня важкості захворювання – лікувальна гімнастика, що включала загальнорозвиваючі вправи для середніх і великих м'язових груп, лікувальна ходьба. Харчування хворих контрольної групи проводилось згідно з дієтою № 9 для хворих на ЦД. Дослідження проводилось протягом 6 місяців. Для запобігання виникненню гіпоглікемії та небажаних судинних реакцій пацієнтам проводилось вимірювання АТ тонометром «Microlife BP 2B10» (виробн. Швейцарія), частоти серцевих скорочень за загальноприйнятою методикою та рівня глікемії глюкометром «FreeStyle Papillon™ Mini» (виробн. Україна) до та після занять лікувальною гімнастикою та дозованою ходьбою для подальшої корекції фізичного навантаження. Діагностика ліпідного спектру крові проводилось на початку та наприкінці дослідження на фотометрі РМ 2111-У (виробн. Україна).

Отримані в процесі дослідження дані оброблялись методом математичної статистики з

використанням сертифікованого комп'ютерного пакету обробки даних «STATISTICA-6». Визначались основні статистичні характеристики: середнє (M), помилка середнього (m) та стандартне відхилення, достовірними вважались результати при $p < 0,05$. Отримані показники порівнювались за допомогою двовибіркового t-тесту з різними дисперсіями та парного двовибіркового t-тесту для середніх.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз ліпідного спектру крові у хворих на ІНЦД обох груп до застосування засобів фізичної реабілітації виявив ряд особливостей (табл. 1). Так, при первинному обстеженні в чоловіків обох груп явна дисліпідемія виявлена не була, але показники рівня тригліцеридів і ЛПДНЩ

знаходились на верхній межі норми: у хворих основної та контрольної груп рівень тригліцеридів був на рівні $1,64 \pm 0,08$ та $1,54 \pm 0,05$ ммоль*л⁻¹ відповідно, рівень ЛПДНЩ – $0,35 \pm 0,02$ та $0,34 \pm 0,02$ ммоль*л⁻¹ відповідно ($p > 0,05$). Рівень загального холестерину у чоловіків ОГ і КГ був в межах норми та становив $4,94 \pm 0,15$ та $5,02 \pm 0,21$ ммоль*л⁻¹ відповідно. Рівень ЛПВЩ у чоловіків ОГ і КГ перебував у межах норми: $1,27 \pm 0,05$ та $1,20 \pm 0,05$ ммоль*л⁻¹ відповідно ($p > 0,05$), але в 4 (16%) осіб ОГ та в 6 (24%) осіб КГ він був менше за норму. Рівень ЛПНЩ був невисоким у чоловіків як основної, так і контрольної групи ($3,04 \pm 0,13$ та $3,06 \pm 0,09$ ммоль*л⁻¹ відповідно).

Таблиця 1

Показники біохімічного аналізу крові у чоловіків обох груп при первинному обстеженні (M±m)

Показники	Норма	Групи обстежених		t	p
		ОГ, n=25	КГ, n=25		
Холестерин загальний, ммоль*л ⁻¹	3,02-6,29	4,94±0,15	5,02±0,21	0,31	>0,05
Тригліцериди, ммоль*л ⁻¹	0,46-1,72	1,64±0,08	1,54±0,05	1,12	>0,05
ЛПВЩ, ммоль*л ⁻¹	0,9-1,94	1,27±0,05	1,20±0,05	1,13	>0,05
ЛПНЩ, ммоль*л ⁻¹	2,03-3,98	3,04±0,13	3,06±0,09	0,14	>0,05
ЛПДНЩ, ммоль*л ⁻¹	0,09-0,37	0,35±0,02	0,34±0,02	0,40	>0,05

У жінок основної та контрольної груп ми спостерігали подібні зміни ліпідного спектру плазми крові (табл. 2). Рівень тригліцеридів та ХС ЛПДНЩ визначався на верхній межі норми: у жінок ОГ – $1,64 \pm 0,03$ ммоль*л⁻¹ та $0,36 \pm 0,01$ ммоль*л⁻¹ відповідно, у жінок КГ – $1,61 \pm 0,03$ ммоль*л⁻¹ та $0,34 \pm 0,01$ ммоль*л⁻¹ відповідно ($p > 0,05$). Рівні загального холестерину, ЛПВЩ і ЛПНЩ у жінок обох груп знаходились у межах норми, причому достовірної різниці між цими показниками не спостерігалось.

Дослідження біохімічних показників крові у чоловіків і жінок обох груп, що проводились наприкінці періоду дослідження, свідчили про корекцію дисліпопротеїдемії, що мала місце у хворих на ІНЦД обох груп на початку дослідження, завдяки застосуванню дієтотерапії, лікувальної гімнастики (внаслідок незначних проявів дисліпідемії медикаментозна корекція цих змін не проводилась) [4].

Таблиця 2

Показники біохімічного аналізу крові у жінок обох груп при первинному обстеженні (M±m)

Показники	Норма	Групи обстежених		t	p
		ОГ, n=35	КГ, n=35		
Холестерин загальний, ммоль*л ⁻¹	3,02-6,29	5,16±0,14	5,21±0,13	0,22	>0,05
Тригліцериди, ммоль*л ⁻¹	0,46-1,72	1,64±0,03	1,61±0,03	0,67	>0,05
ЛПВЩ, ммоль*л ⁻¹	0,9-1,94	1,37±0,04	1,31±0,04	1,18	>0,05
ЛПНЩ, ммоль*л ⁻¹	2,03-3,98	3,17±0,08	2,99±0,08	1,57	>0,05
ЛПДНЩ, ммоль*л ⁻¹	0,09-0,37	0,36±0,01	0,34±0,01	0,94	>0,05

Як показано в таблиці 3, у хворих чоловіків ОГ загальний холестерин при повторному дослідженні досяг цільового рівня (European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, 2003; Польське товариство ЦД, 2005) [1,3] і становив $4,51 \pm 0,11$ ммоль*л⁻¹, у чоловіків КГ цей показник також зазнав позитивних змін і зменшився з $5,02 \pm 0,21$ ммоль*л⁻¹ при первинному обстеженні до $4,70 \pm 0,19$ ммоль*л⁻¹ при повторному, але не досяг цільового рівня ($p < 0,05$). Рівень тригліцеридів у чоловіків основної та контрольної груп при первинному обстеженні був у межах норми, при повторному обстеженні ми

спостерігали достовірно подальше покращення цього показника (з $1,64 \pm 0,08$ до $1,34 \pm 0,05$ ммоль*л⁻¹ та з $1,54 \pm 0,05$ до $1,48 \pm 0,06$ ммоль*л⁻¹ відповідно). Запровадження комплексних програм фізичної реабілітації із застосуванням дієтотерапії та лікувальної гімнастики у чоловіків ОГ і КГ спричинило достовірно покращення показників ЛПВЩ, ЛПНЩ і ЛПДНЩ. Але, на відміну від ОГ, у чоловіків КГ показники ЛПНЩ при повторному обстеженні не досягли цільового рівня (ОГ – $2,61 \pm 0,07$ ммоль*л⁻¹ і КГ – $2,81 \pm 0,08$ ммоль*л⁻¹ [1,3]).

Таблиця 3

Динаміка показників біохімічного аналізу крові в чоловіків обох груп при первинному та повторному обстеженні (M±m)

Показники	Норма	Періоди обстеження		t	p
		первинне обстеження	повторне обстеження		
Основна група (n=25)					
Холестерин загальний, ммоль*л ⁻¹	3,02-6,29	4,94±0,15	4,51±0,11	5,97	<0,05
Тригліцериди, ммоль*л ⁻¹	0,46-1,72	1,64±0,08	1,34±0,05	8,07	<0,05
ЛПВЩ, ммоль*л ⁻¹	0,9-1,94	1,27±0,05	1,52±0,04	9,77	<0,05
ЛПНЩ, ммоль*л ⁻¹	2,03-3,98	3,04±0,13	2,61±0,07	5,31	<0,05
ЛПДНЩ, ммоль*л ⁻¹	0,09-0,37	0,35±0,02	0,24±0,01	9,69	<0,05
Контрольна група (n=25)					
Холестерин загальний, ммоль*л ⁻¹	3,02-6,29	5,02±0,21	4,70±0,19	4,93	<0,05
Тригліцериди, ммоль*л ⁻¹	0,46-1,72	1,54±0,05	1,48±0,06	2,99	<0,05
ЛПВЩ, ммоль*л ⁻¹	0,9-1,94	1,20±0,05	1,34±0,04	6,44	<0,05
ЛПНЩ, ммоль*л ⁻¹	2,03-3,98	3,06±0,09	2,81±0,08	5,13	<0,05
ЛПДНЩ, ммоль*л ⁻¹	0,09-0,37	0,34±0,02	0,30±0,02	5,05	<0,05

У жінок основної та контрольної груп ми спостерігали подібні позитивні зміни ліпідного спектру плазми крові при повторному обстеженні. Так, рівень загального холестерину в жінок ОГ зменшився з $5,16 \pm 0,14$ ммоль*л⁻¹ при первинному обстеженні до $4,39 \pm 0,12$ ммоль*л⁻¹ при повторному ($p < 0,05$) і досяг цільового рівня,

в жінок КГ – з $5,21 \pm 0,13$ ммоль*л⁻¹ до $4,99 \pm 0,12$ ммоль*л⁻¹ ($p < 0,05$), але не досяг цільового рівня. Досліджуючи рівні ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ і ЛПДНЩ у жінок обох груп, ми спостерігали достовірно покращення цих показників після застосування комплексної програми фізичної реабілітації (табл. 4).

Динаміка показників біохімічного аналізу крові в жінок обох груп при первинному та повторному обстеженні (M±m)

Показники	Норма	Періоди обстеження		t	p
		первинне обстеження	повторне обстеження		
Основна група (n=35)					
Холестерин загальний, ммоль*л ⁻¹	3,02-6,29	5,16±0,14	4,39±0,12	10,31	<0,05
Тригліцериди, ммоль*л ⁻¹	0,46-1,72	1,64±0,03	1,37±0,04	8,46	<0,05
ЛПВЩ, ммоль*л ⁻¹	0,9-1,94	1,37±0,04	1,63±0,04	10,09	<0,05
ЛПНЩ, ммоль*л ⁻¹	2,03-3,98	3,17±0,08	2,68±0,05	9,48	<0,05
ЛПДНЩ, ммоль*л ⁻¹	0,09-0,37	0,36±0,01	0,27±0,01	8,90	<0,05
Контрольна група (n=35)					
Холестерин загальний, ммоль*л ⁻¹	3,02-6,29	5,21±0,13	4,99±0,12	5,62	<0,05
Тригліцериди, ммоль*л ⁻¹	0,46-1,72	1,61±0,03	1,55±0,03	6,16	<0,05
ЛПВЩ, ммоль*л ⁻¹	0,9-1,94	1,31±0,04	1,41±0,03	6,11	<0,05
ЛПНЩ, ммоль*л ⁻¹	2,03-3,98	2,99±0,08	2,82±0,07	6,43	<0,05
ЛПДНЩ, ммоль*л ⁻¹	0,09-0,37	0,34±0,01	0,31±0,01	6,78	<0,05

При порівняльному аналізі показників ліпідного спектру плазми крові в чоловіків основної та контрольної груп при повторному обстеженні

ми відмітили, що у хворих ОГ показники ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ та ЛПДНЩ були достовірно кращими в порівнянні з хворими КГ (табл. 5).

Показники ліпідного обміну в чоловіків обстежених груп при повторному обстеженні (M±m)

Показники	Норма	Групи обстежених		t	p
		ОГ, n=25	КГ, n=25		
Холестерин загальний, ммоль*л ⁻¹	3,02-6,29	4,51±0,11	4,70±0,19	0,85	>0,05
Тригліцериди, ммоль*л ⁻¹	0,46-1,72	1,34±0,05	1,48±0,06	1,90	<0,05
ЛПВЩ, ммоль*л ⁻¹	0,9-1,94	1,52±0,04	1,34±0,04	3,18	<0,05
ЛПНЩ, ммоль*л ⁻¹	2,03-3,98	2,61±0,07	2,81±0,08	1,91	<0,05
ЛПДНЩ, ммоль*л ⁻¹	0,09-0,37	0,24±0,01	0,30±0,02	2,64	<0,05

При повторному обстеженні в жінок ОГ показники ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ та ЛПДНЩ були

достовірно кращими в порівнянні з хворими КГ (табл. 6).

Таблиця 6

Показники ліпідного обміну в жінок обстежених груп при повторному обстеженні (M±m)

Показники	Норма	Групи обстежених		t	p
		ОГ, n=35	КГ, n=35		
Холестерин загальний, ммоль*л ⁻¹	3,02-6,29	4,39±0,12	4,99±0,12	0,85	>0,05
Тригліцериди, ммоль*л ⁻¹	0,46-1,72	1,37±0,04	1,55±0,03	1,90	<0,05
ЛПВЩ, ммоль*л ⁻¹	0,9-1,94	1,63±0,04	1,41±0,03	3,18	<0,05
ЛПНЩ, ммоль*л ⁻¹	2,03-3,98	2,68±0,05	2,82±0,07	1,92	<0,05
ЛПДНЩ, ммоль*л ⁻¹	0,09-0,37	0,27±0,01	0,31±0,01	2,64	<0,05

Різниця між показниками загального холестерину при повторному обстеженні як у чоловіків, так і у жінок була недостовірною (p>0,05).

ВИСНОВКИ

1. Таким чином, вивчення показників ліпідного спектру крові у хворих на ІНЦД є одним із важливих методів дослідження, що дозволяє виявити дисліпідемії з наступною корекцією та профілактикою виявлених порушень.

2. У хворих на ІНЦД дисліпопротеїдемія є провокуючим фактором у розвитку та прогресуванні мікро- та макроангіопатій.

3. Застосування засобів фізичної реабілітації в поєднанні з гіпокалорійною дієтою є ефективним доповненням до комплексної терапії хворих на цукровий діабет II типу.

4. Проведені дослідження з вивчення ефективності розробленої та застосованої нами комплексної програми фізичної реабілітації для хворих на цукровий діабет основної групи мають підтвержені дані та достовірну перевагу в порівнянні із загальноприйнятою програмою фізичної реабілітації та відкривають нові перспективи ефективного лікування даного контингенту хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Багрий А.Э. Сердечно-сосудистые осложнения у больных сахарным диабетом 2-го типа: выбор лечебной стратегии / А.Э. Багрий // Новости медицины и фармации. – 2006. – № 15(197). – С. 23-24.

2. Патогенетическое обоснование применения алиментарных факторов в терапии больных с артериальной гипертензией при сахарном диабете / А.Б. Древал, И.В. Медведева, Е.Ф. Дороднева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 1995. – Т. 41, №3. – С. 40-43.

3. Принципи застосування пероральних цукро-

знижуючих засобів при фармакотерапії цукрового діабету 2-го типу / підготовлено компаніями «Промо-Ремедіа» і «BIOFARM»] // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 2(8). – С. 65-68.

4. Сучасні підходи до лікування дисліпопротеїдемії у хворих на цукровий діабет: методичні рекомендації / Н.О. Кравчун, О.В. Козаков, І.І. Пилипенко – К., Харків: Ін-т проблем ендокринної патології, 2005. – 24 с.

5. Фроули Д. Аюрведическая терапия / Давид Фроули. – М.: Саттва, 1998. – 445с.



**С.І. Баранник,
Г.О. Родинська,
І.О. Губарь**

ПРОГНОЗУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра загальної хірургії
(зав. - д. мед. н., проф. С.О. Мунтян)*

Ключові слова: *гострий
деструктивний панкреатит,
інтерлейкін-6, С-реактивний білок,
прогноз*

Key words: *acute destructive
pancreatitis, interleukin-6, C-reactive
protein, prognosis*

Резюме. *Проведен анализ динамики основных клинических и биохимических показателей крови, интерлейкина-6 и С-реактивного белка у больных с острым деструктивным панкреатитом. Выявлена коррелятивная связь показателей с особенностями клинического течения заболевания и развития гнойно-деструктивных осложнений. Определены 3 основные типа воспалительного ответа, что позволяет использовать их для прогнозирования вариантов течения острого панкреатита и его осложнений.*

Summary. *The analysis of dynamics of the main clinical and biochemical findings of the blood, interleukin-6 and C-reactive protein in patients with destructive pancreatitis was done. A correlative link of findings with peculiarities of clinical course of the disease and development of purulent-destructive complications was revealed. Three main types of inflammatory reaction were revealed. This allows to use them for prognostication of variants of acute pancreatitis course and its complications.*

У сучасній абдомінальній хірургії проблема гострого панкреатиту (ГП) залишається однією з найактуальніших і найскладніших [6,7]. За минулі три десятиліття спостерігається значне збільшення захворюваності на ГП [3]. Завдяки сучасним методам діагностики, лікування і профілактики, летальність при ГП в останні роки знизилась до 6 – 21 %, однак при деструктивних формах ГП ця цифра стабільно складає 50 – 85 %, а серед врятованих хворих – у 73% виникає стійка втрата працездатності, що надає проблемі соціальної значущості, оскільки пік захворюваності припадає на осіб працездатного віку 30 – 50 років [1]. Підходи до стратегії і тактики лікування даної патології залишаються досить суперечливими. Це стосується розробки показань до оперативного втручання, вибору методу операції в залежності від загального стану хворого, патоморфологічної форми панкреатиту, наявності ускладнень і супутньої соматичної патології [10]. Спектр оперативних втручань, що виконуються при гострому панкреатиті, значно збільшився за рахунок впровадження у хірургічну практику ендоскопічних та малоінвазивних методів [4,5,6,10]. Однак оптимальні строки оперативних втручань, об'єм, методи і покази до їх виконання ще до кінця не з'ясовані, що значною мірою і зумовлює низьку ефективність лікування даної категорії хворих [2,10].

Мета дослідження – покращення результатів хірургічного лікування хворих на гострий деструктивний панкреатит шляхом використання

маркерів гострофазового запалення для прогнозування його перебігу.

Завдання дослідження:

1. Розробити спосіб прогнозування перебігу гострого деструктивного панкреатиту на етапах його хірургічного лікування.

2. З урахуванням типу гострофазового запалення уточнити доцільний об'єм хірургічного втручання у хворих на гострий деструктивний панкреатит.

3. Визначити вплив запропонованого способу прогнозування на результати хірургічного лікування і профілактику можливих ускладнень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

В основу роботи покладені дані ретроспективного аналізу історій хвороб за період з 1999 по 2005 рік (перша група) та власних спостережень за 2006-2009 рік (друга група) на базі Клінічного об'єднання швидкої медичної допомоги міста Дніпропетровська і Дорожньої клінічної лікарні на ст. Дніпропетровськ. Проаналізовано 296 випадків захворювання на ГП. Серед хворих, що спостерігались чоловіків було 104 (35,14%), жінок – 192 (64,86%). Середній вік хворих склав 53,6 років – найстаршому було 90 років, наймолодшому – 22.

Термін від початку захворювання до моменту госпіталізації у першій і у другій групі був приблизно однаковий і складав від 1,5 годин до 2 тижнів.

Всі хворі були розподілені за ступенем тяжкості ГП (Atlanta, 1992). Серед позначених хво-

рих до груп спостереження увійшли хворі на ГП важкого ступеня тяжкості, яким застосовували хірургічне лікування, а саме, дослідна I група складала 115 хворих, а II група – 113 хворих.

Окрім цього, тяжкість стану пацієнтів оцінювалась за модифікованою шкалою Ranson [8]. У майже усіх хворих із середнім ступенем тяжкості захворювання значення показника було < 3 балів. Значення показника у пацієнтів з тяжким ступенем захворювання складало в усіх хворих > 3 балів.

У першій групі було виконано 136 оперативних втручань (з них 21 релапаротомія), а в другій – 131 оперативне втручання (з них 18 релапаротомій).

Післяопераційна летальність при ГП у першій групі складала 21 (18,26%) хворих, а у другій – 12 (10,6%).

Середній термін перебування хворих у стаціонарі у I групі складав $41,6 \pm 3,04$ ліжко-дня, у II – $38,05 \pm 2,6$ ліжко-дня ($P < 0,05$).

Всім хворим при надходженні в клініку проводився стандартний набір комплексних обстежень.

Первинне обстеження хворих на ГП проводили в ургентному порядку згідно із загальною методикою з вивчення скарг, анамнезу хвороби і життя, лабораторного обстеження, яке включало: загальноклінічні аналізи крові і сечі, глюкози крові, визначення групи крові за системою АВ0 та Rh-фактору; біохімічні дослідження крові із визначенням коагулограми, рівня білірубину і його фракцій, активності трансфераз і альфамілази сироватки крові, діастази сечі, а також сечовини, азоту сечовини, креатиніну сироватки крові і основних показників гемостазу.

Виходячи з показників лейкоцитарної формули розраховували лейкоцитарний індекс інтоксикації.

Крім цього, проводили визначення маркерів гострого запалення в крові: СРБ та ІЛ-6 [11, 12, 13].

Із інструментальних методів дослідження застосовували оглядову рентгенографію черевної порожнини і грудної клітки, УЗД печінки, позапечінкових жовчних проток і підшлункової залози та ЕРХПГ і КТ (за показаннями).

Для оцінки тяжкості стану хворого використовували критерії шкал Ranson і класифікацію Атланти, що допомагало у визначенні подальшої тактики лікування.

Спеціалізована допомога надавалася за стандартами надання невідкладної допомоги хворим з хірургічною патологією [9].

Показаннями для раннього оперативного

втручання вважали: 1) панкреатогенний перитоніт; 2) біліарний панкреатит.

Формування та редагування первинної бази досліджених даних проведено на персональній обчислювальній машині «Pentium-III» у середовищі «Windows-98SE» пакетом «MsAccess - 200».

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася з використанням методів біометричного аналізу, реалізованих в пакетах програм EXCEL-2003® і STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний №AGAR909E415822FA). Первинна обробка отриманих даних проводилася методами описової статистики з представленням результатів для кількісних ознак у вигляді: кількості спостережень (n), середньої арифметичної (M), стандартної помилки середньої величини (m), стандартного відхилення (SD), довірчого інтервалу для середньої (95% ДІ), коефіцієнту варіації (C, %), медіани (Me), нижнього квантилю (Q₁), верхнього квантилю (Q₃); для якісних ознак – у вигляді відносних показників (інтенсивних, екстенсивних, показників наочності).

Перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкової величини здійснювалася за критеріями Колмогорова – Смірнова з поправкою Лілієфорса та за тестом Шапіро – Уїлка. Для виявлення аномальних значень по всіх кількісних ознаках проводився аналіз гістограм.

За критичне значення рівня значущості (p) приймали $\leq 5\%$.

Порівняння статистичних характеристик в різних групах і в динаміці спостереження проводилось з використанням параметричних і непараметричних критеріїв (з урахуванням закону розподілу): перевірка рівності дисперсій – за критерієм Фішера (F); оцінка вірогідності відмінностей середніх для незв'язаних вибірок – за критеріями Стьюдента (t) і Манна-Уїтні (U), для зв'язаних – за критеріями Стьюдента (t) і Вілкоксона (T); множинне порівняння – за однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA, Крускала-Уолліса, Фридмана (F-ANOVA); вірогідність відмінностей відносних показників – за критерієм згоди Хі-квадрат Пірсона (χ^2).

Для оцінки взаємозв'язку між ознаками виконували кореляційний аналіз (з урахуванням розподілу даних) з розрахунком коефіцієнтів лінійної кореляції Пірсона, рангової кореляції Спірмена, кореляції Фехнера, кореляційного відношення (r).

Для прогнозування ризику летального наслідку і розвитку ускладнень захворювання з визначенням найбільш інформативних показників проводили дискримінантний аналіз. Алгоритм дискримінантного аналізу передбачає форму-

вання навчальної вибірки, виконання покрокової процедури (forward stepwise) відбору найбільш інформативних ознак, розробку вирішальних правил у вигляді лінійних дискримінантних функцій (ЛДФ), що максимізують відмінності між класами:

$$\text{ЛДФ}_j = b_0 + b_1 \cdot x_1 + \dots + b_m \cdot x_m, \text{ де}$$

де ЛДФ_j - функція для j класу диференціації станів, наслідків та ін.;
b₀ - константа, b₁, b₂ ... b_m - коефіцієнти для окремих ознак x₁, x₂ ... x_m
x₁, x₂ ... x_m - значення ознаки,
m - кількість відібраних інформативних ознак.

В подальшому для вирішення діагностичної або прогностичної задачі проводили розрахунок ЛКФ з використанням конкретних показників хворого. Пацієнта відносять до того класу, для якого розрахункове значення ЛДФ прийняло максимальне значення.

Інформативність ознак і адекватність моделі оцінювали за критеріями Фішера (F) і Уїлкса (Wilks'), якість розроблених вирішальних правил - шляхом співставлення результатів класифікації з вихідною класифікацією у навчальній вибірці.

$$G1 = [Vx0,37 + Cx10,51 + T3x4,10 + Px0,22 + Bx0,39 + ПОНx1,49] - 35,34$$

$$G2 = [Vx0,44 + Cx9,29 + T3x3,58 + Px0,30 + Bx0,19 + ПОНx6,58] - 32,61$$

де: G1 - дискримінантна функція характерна для одужання при ГДП;
G2 - дискримінантна функція характерна для летального результату ГДП;
V - вік (роки);
C - стать (ранг);
T3 - терміни від початку захворювання (ранг);
P - паличкоядерні нейтрофіли (%);
B - білок (г/л);
ПОН - поліорганна недостатність (ранг).

Результат захворювання визначали за співвідношенням значень G1 та G2.

$$K = \frac{G1}{G2}$$

При K ≥ 1, прогнозували одужання хворого, при K < 1, прогнозували несприятливий результат.

Метод здійснювали наступним чином.

При госпіталізації хворого у стаціонар у нього визначали паспортні дані (вік та стать), анамнестичні (термін від початку захворювання), кількість паличкоядерних нейтрофілів у периферичній крові, рівень сироваткового білку і наявність чи відсутність ПОН. Визначали дискримінантні функції, для цього значення кожного з отриманих показників помножували на значення класифікаційних коефіцієнтів, які наведені

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для прогнозування ризику летального наслідку при гострому деструктивному панкреатиті (ГДП) і розвитку його ускладнень використовували дискримінантний аналіз із застосуванням визначених попередньо найбільш інформативних показників, а також додатково визначених в процесі послідовного включення в модель непараметричних показників, таких як: вік, стать, терміни від початку захворювання, вміст паличкоядерних нейтрофілів, концентрація білку у плазмі крові і наявність ПОН. Перевірена адекватність моделі P < 0,0000.

Непараметричні показники (стать, строки госпіталізації з моменту захворювання та наявність ПОН) вимагали ранжування. Було прийнято: стать жіноча - 1, чоловіча - 2; терміни від початку захворювання - до 24 годин з моменту захворювання - 1, 1-3 доба від моменту захворювання - 2, пізніше 3 доби - 3; не визначено ПОН - 0, визначається ПОН - 1. Дискримінантні функції для досліджуваних показників розраховували за формулами:

в таблиці, потім знаходили алгебраїчну суму отриманих добутоків і констант, окремо для кожного результату захворювання. Знаходили співвідношення значень дискримінантних функцій (K). При K ≥ 1, прогнозували одужання хворого, при K < 1, прогнозували несприятливий результат.

Описаною методикою досліджено 200 хворих, прооперованих з приводу ГДП. Застосування запропонованого методу дозволило прогнозувати результат захворювання з високим ступенем достовірності - 69,9%.

Подальшим дискримінантним аналізом були виявлені 6 параметрів найбільш значимих для диференціації розвитку ускладнень ГДП. До моделі були включені: вік, рівень гемоглобіну, кількість лейкоцитів і паличкоядерних нейтрофілів у периферичній крові, концентрація загаль-

ного білірубину у плазмі крові і наявність ПОН. Перевірена адекватність моделі $P < 0,0000$.

Непараметричні показники: не визначено ПОН-0,

визначається ПОН – 1. Дискримінантні функції для досліджуваних показників розраховуються за формулами:

$$g1 = [Vx0,26 + Gx0,27 + Lx0,30 + Px0,14 + Bx0,01 + ПОНx(-2,2)] - 27,91$$

$$g2 = [Vx0,25 + Gx0,25 + Lx0,35 + Px0,18 + Bx(-0,01) + ПОНx0,7] - 27,34$$

де: g1 – дискримінантна функція характерна для відсутності ускладнень ГДП;

g2 – дискримінантна функція характерна для наявності ускладнень ГДП;

V – вік (роки);

G – гемоглобін (г/л);

L – лейкоцити ($\times 10^9$ /л);

P – паличкоядерні нейтрофіли (%);

B – білірубін (мкмоль/л);

ПОН – поліорганна недостатність (ранг).

Прогнозування розвитку ускладнень визначали за співвідношенням значень g1 та g2.

$$k = \frac{g1}{g2}$$

При $k < 1$ прогнозували розвиток ускладнень, при $k \geq 1$ прогнозували перебіг захворювання без розвитку ускладнень.

Метод здійснюється аналогічно.

При госпіталізації хворого у стаціонар у нього визначали паспортні дані (вік), рівень гемоглобіну, кількість лейкоцитів і паличкоядерних нейтрофілів у периферичній крові, рівень білірубину у сироватці крові і наявність чи відсутність ПОН.

Описаною методикою досліджено 200 хворих, прооперованих з приводу ГДП. Застосування запропонованого методу дозволило прогнозувати розвиток ускладнень з високим ступенем достовірності — 74,2%.

Згідно з отриманими даними нами був розроблений спосіб прогнозування перебігу гострого панкреатиту (рис.). Після встановлення діагнозу ГП лікування хворого розпочинаємо з призначення базової терапії згідно з професійно орієнтованими протоколами надання невідкладної допомоги. На тлі проведення терапії при госпіталізації визначаємо коефіцієнт співвідношення дискримінантних функцій. При $K \geq 1$ та $k \geq 1$ перебіг захворювання визнається сприятливим і хворому продовжуємо проводити консервативне лікування. Звичайно у цій групі хворих прогноз сприятливий і в абсолютній більшості випадків захворювання закінчується одужанням. При $K < 1$ та $k < 1$ прогноз захворювання ускладнюється через тяжкий перебіг запального про-

цесу. Можливість подальшого прогнозування визначають показники гострофазового запалення (ІЛ-6 та СРБ), найбільша цінність яких проявляється на 5 добу перебігу процесу. Саме цей термін наближається до граничного щодо інфікованості утворених осередків некрозу в тканині ПЗ. В залежності від типу реакції визначаємо три варіанти подальшого розвитку захворювання. Перший тип реакції розцінюємо як сприятливий (при рівні ІЛ-6 у сироватці крові 10-40 пг/мл, а СРБ < 140 мг/л), другий – як сумнівний (при рівні ІЛ-6 у сироватці крові < 10 пг/мл, а СРБ=140-170 мг/л) і третій – несприятливий (ІЛ-6 у сироватці крові > 40 пг/мл, а СРБ > 170 мг/мл).

У випадку із сумнівним типом перебігу на 7 добу вважаємо за доцільне повторне визначення рівня маркерів гострофазового запалення у сироватці крові, що дозволяє уточнити подальший сприятливий (СРБ виявляє тенденцію до зменшення порівняно з попереднім визначенням) або несприятливий (СРБ виявляє тенденцію до збільшення порівняно з попереднім визначенням) перебіг захворювання. У зв'язку із цим подальше лікування слід проводити диференційовано.

У всіх випадках проводили консервативну терапію згідно зі стандартами. Вибір виду оперативного втручання залежав від стадії захворювання і наявності тих чи інших ускладнень. Оперативні втручання виконували за показаннями, при прогнозованому сприятливому перебігу віддавали перевагу мініінвазивним втручанням, а при прогнозованому несприятливому – застосовували лапаротомію, ревізію ПЗ, розкриття гнійників, некроеквестректомію, широке дренирування.



Схематичне зображення способу прогнозування перебігу гострого панкреатиту

ВИСНОВКИ

1. Розроблений спосіб прогнозування гострого деструктивного панкреатиту дозволяє передбачити варіанти перебігу запального процесу у підшлунковій залозі хворих на гострий деструктивний панкреатит, що дає можливість в подальшому використовувати індивідуальну лікувальну тактику.

2. Проведення визначеної індивідуальної лікувальної тактики у хворих на гострий деструктивний панкреатит відповідно до типу запального процесу дозволяє скоротити кількість можливих ускладнень на 10,2 %, зменшити кількість

релапаротомій на 14,3 %, післяопераційну летальність до 10,6 %.

3. Малоінвазивні втручання є більш доцільними при сприятливому перебігу запальної реакції, а також протягом перших 7-8 діб при ферментативному перитоніті та скупченні асептичної рідини навколо ПЗ. Несприятливий тип перебігу, а також інфікування вогнищ деструкції потребують виконання відкритих оперативних втручань з адекватним видаленням некротичних тканин і дренажуванням.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрущенко В.П. Клінічне значення інфекційного чинника в прогнозуванні тяжкості перебігу гострого некротичного панкреатиту / В.П. Андрущенко, В.А. Мальований, Д.В. Андрущенко // Клінічна хірургія. – 2007. – № 2 – 3. – С. 87 – 88.

2. Бобров О.Е. Мифы и реальность панкреатологии: целесообразно ли использование антибиотиков в лечении больных острым панкреатитом / О.Е. Бобров // Хірургія України. – 2008. – № 4. – С. 7 – 18.

3. Воронов А.Н. Опыт лечения осложненных форм панкреонекроза / А.Н. Воронов, Н.И. Стаценко // Український журнал хірургії. – 2009. – № 2. – С. 35 – 38.

4. Десятерик В.І. Мініінвазивні втручання під контролем ультразвуку на етапах розвитку ускладнень панкреатиту / В.І. Десятерик, О.В. Котов // Український журнал хірургії. – 2009. – № 3. – С. 55 – 58.

5. Запорожченко Б.С. Диагностика и лечение осложненных форм острого деструктивного панкреатита / Б.С. Запорожченко, В.И. Шишлов, И.Е. Бородаев // Клінічна хірургія. – 2007. – № 2 – 3. – С. 92 – 93.

6. К вопросу о выборе оперативной тактики при деструктивном панкреатите / И.Е. Верхулецкий, А.Л.

Вороной, А.И. Григорьян [и др.] // Український журнал хірургії. – 2009. – № 5. – С. 41 – 45.

7. Люлько И.В. Алгоритмы хирургического лечения деструктивных панкреатитов / И.В. Люлько, С.О. Косульников, С.И. Карпенко // Матеріали ХХІ з'їзду хірургів України. Т.1. – Запоріжжя, 2005. – С. 214 – 217.

8. Объективная оценка тяжести состояния больных острым панкреатитом с помощью модифицированной шкалы J. Ranson / В.В. Мамонтов, В.Г. Папулов, С.А. Полянский, С.И. Возлюбленный // Вестник интенсивной терапии. – 2001. – № 4. – С. 71 – 73.

9. Стандарти організації та професійно орієнтовані протоколи надання невідкладної допомоги хворим з хірургічною патологією органів живота та грудної клітки: відомча інструкція / Укладачі: Березницький Я.С., Бойко В.В., Брусніцина М.П.; упорядник Березницький Я.С. – К., 2008. – 268 с.

10. Эволюция взглядов на хирургическое лечение острого деструктивного панкреатита / Б.С. Брискин, О.Х. Халидов, А.Э. Шебзухов [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2008. – Т. 167, № 6. – С. 105 – 109.

11. Castelli G. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction / G. Castelli, C. Pognani, M. Meisner // Crit. Care Med. – 2004. – N 8. – P. 234 – 242.

12. Hirano T. Biological and clinical aspects of interleukin-6 / T. Hirano, A. Shizuo, T. Taga // Immunology Today. – 1990. – N 11. – P. 443 – 449.

13. Inflammatory cytokines, C-reactive protein and procalcitonin as early predictors of necrosis infections in acute necrotizing pancreatitis / F.C. Riche, B.P. Cholley, M.J. Laisne [et al.] // Surgery. – 2003. – Vol. 133. – P. 257 – 259.



УДК 613.63:331.43:615.9:547.572

**С.Т. Омельчук,
Н.Н. Ковальчук,
Л.М. Сасинович**

**ОПРЕДЕЛЯЮЩЕЕ ЗНАЧЕНИЕ
ОСОБЕННОСТЕЙ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ
СОЕДИНЕНИЙ КЛАССА ТРИКЕТОНОВ НА
ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ
ОЦЕНКЕ ИХ ОПАСНОСТИ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА**

*Институт гигиены и экологии
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца
г.Киев*

Ключевые слова: трикетоны, мезотрион, механизм действия, оценка опасности для человека
Key words: triketones, mesotrione, mechanism of action, assessment of hazard for humans

Резюме. Показано, что основным в механизме токсического действия трикетонов является угнетение активности фермента, разрушающего тирозин – 4-гидроксифенилпируват дегидрогеназы (HPPD), вследствие чего возникает тирозинемия, сопровождающаяся поражением печени, почек и глаз. При угнетении активности HPPD её роль выполняет компенсаторный фермент тирозинаминотрансфераза (TAT), активность которой значительно варьирует в зависимости от вида и пола животных, что определяет степень проявления токсических эффектов действия трикетонов. У крыс низкая активность TAT, они значительно чувствительнее к воздействию трикетонов, чем мыши. Активность TAT у людей близка к таковой у мышей и в 2,2-4,3 раза выше, чем у крыс. Это делает обоснованной при оценке опасности трикетонов для человека экстраполяцию результатов, полученных на мышах. Оценена опасность мезотриона (из класса трикетонов) и обоснована его допустимая суточная доза для человека – 0,001 мг/кг массы тела.

Summary. Inhibition of activity of the enzyme, which breaks down tyrosine – 4-parahydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD), is the main mode of toxic action of triketone compounds. This results in tyrosinemia attended by damage of the liver, kidney and eyes. In case of HPPD inhibition compensatory enzyme tyrosineaminotransferase (TAT) performs this function. Activity of TAT substantially depends on type and sex of species, this defines severity of triketone toxic effects. Rats have low TAT activity and they are more sensitive to triketones than mice. TAT activity in human body is similar to that in mice and by 2.2-4.3 times higher as compared to rats. This makes valid extrapolation of results obtained from mice in assessing of triketones hazard for a human being. The hazard of mesotrione (compound of triketone class) was evaluated and its acceptable daily intake for human at the level of 0.001 mg/kg b.w. was substantiated.

Экстраполяция на человека результатов исследования, проведенного на животных, является одной из основных проблем в токсикологии ксенобиотиков в связи с различием реакций на их воздействие, иногда весьма существенным [3, 7,9].

Как правило, принимают во внимание коэффициент видовой чувствительности (КВЧ) животных к воздействию ксенобиотика – в остром опыте как соотношение доз и концентраций, вызывающих гибель 50% животных (ЛД₅₀ и ЛК₅₀, соответственно), в субхроническом и хроническом – как соотношение максимальных недействующих доз (NOEL) [6]. В большинстве случаев оценка опасности и, в конечном итоге, обоснование его допустимой суточной дозы для

человека (ДСД) осуществляется, исходя из наименьшего значения NOEL.

Однако вариабельность ответа различных видов животных на воздействие ксенобиотика затрудняет этот процесс [8].

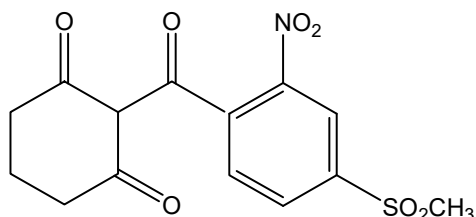
В некоторых случаях определяющей в выборе вида животных для экстраполяции данных на человека является специфика механизма действия вещества у животных различных видов, особенности метаболизма и токсикокинетики.

В подтверждение отмеченного выше в настоящей работе приведены результаты токсикологического исследования трикетонов – веществ, принадлежащих к новому классу химических соединений – бензоилциклогександионам, которые являются аналогами природных фитоток-

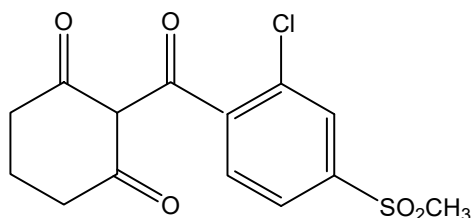
синов, полученных из декоративного растения *Callistenon citrinus* [14].

Из этой группы наиболее активными гербицидами являются:

- мезотрион: 2-(4-метил-2-нитробензол)циклогексан-1,3-дион



- сулкотрион: 2-(2-хлор-4-метилбензоил)циклогексан-1,3-дион



Основным в механизме гербицидного действия трикетонов является угнетение активности 4-гидроксибензилпируват диоксигеназы (HPPD). Этот фермент превращает парагидроксибензилпируват в гомогентизиновую кислоту, что является ключевым этапом в биосинтезе пластохинона и опосредованным – в нарушении биосинтеза каротиноидов [12, 21]. Такой механизм действия позволяет угнетать биотаны сорняков, резистентных к воздействию широко применяемых гербицидов на основе ацетоацетатсинтетазы, триазолов и 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты [10, 14].

Наиболее широко в сельском хозяйстве используется мезотрион, что обусловлено его высокой биологической активностью при малых нормах расхода [2] и полной деградацией в течение одного вегетационного периода [11].

Цель настоящей работы: оценка опасности трикетонов (на примере мезотриона) для человека по результатам сравнительного анализа данных, полученных при остром, субхроническом и хроническом воздействии их на животных разного вида и пола, а также клинических наблюдениях на людях [18].

В работе приведены результаты собственных исследований, выполненных в соответствии с Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных [4], и данные литературы, касающиеся

мезотриона (92%, технического) производства фирмы Сингента (Швейцария).

Согласно результатам исследований, проведенных в соответствии с [6], мезотрион по параметрам острой токсичности при поступлении в желудок, нанесении на кожу, ингаляционном воздействии, а также по раздражающему и сенсibiliзирующему действию относится к соединениям III класса опасности (умеренно опасен) [1].

Разница в чувствительности мышей и крыс к воздействию мезотриона в остром опыте не обнаружена.

Чувствительность различных видов животных к повторному воздействию мезотриона изучали в субхроническом и хроническом экспериментах, выполненных на крысах, мышах и собаках [15, 16, 20].

Субхронический эксперимент

Мыши линии СД-1, самцы и самки, в течение 90 дней получали с кормом мезотрион в дозах: 10, 50, 350 и 7000 ppm.

У животных, получавших вещество в наивысшей дозе, отмечено уменьшение массы тела, более выраженное у самцов, снижение количества и размера эритроцитов, содержания в них гемоглобина.

При воздействии в дозе 350 ppm мезотрион вызывал у некоторых самцов уменьшение количества эритроцитов.

У мышей обоих полов, получавших вещество в дозах 50 ppm и 10 ppm, изменения исследуемых показателей были сопоставимы с контролем.

В качестве NOEL мезотриона в субхроническом эксперименте принята доза для мышей самцов 50 ppm (6 мг/кг м.т.), для самок – 350 ppm (56 мг/кг м.т.).

Крысам линии Wistar, самцам и самкам, в течение 90 дней давали с кормом мезотрион в дозах: 2,5; 5,0; 7,5 и 150 ppm. У 4 из 12 самцов, получавших вещество в дозе 7,5 ppm, и у 7 из 12 самок – в дозе 150 ppm, диагностирован кератит. Масса тела уменьшалась у самцов и самок, получавших мезотрион в дозе 150 ppm. У самцов отмечено увеличение относительной массы печени при воздействии вещества во всех исследуемых дозах, почек – при 7,5 и 150 ppm. У самок увеличивалась относительная масса только печени, и только при 150 ppm. При гистологическом исследовании патологических изменений не обнаружено.

У самцов также выявлено увеличение в плазме крови содержания холестерина при 150 ppm, угнетение активности щелочной фосфатазы и

увеличение в моче количества кетоновых тел (начиная с 5 ppm и выше).

NOEL в субхроническом эксперименте для крыс самцов 2,5 ppm (0,21 мг/кг м.т.), для самок – 7,5 ppm (0,71 мг/кг м.т.).

Собаки породы Beagle, самцы и самки, в течение 90 дней получали мезотрион в капсулах в дозах: 100, 600 и 1000 мг/кг м.т. при воздействии вещества в дозах 1000 и 600 мг/кг м.т. у животных отмечена гиперсаливация, уменьшение массы тела, микроцитарная полицитемия, уменьшение количества лимфоцитов (у самок) и относительной массы печени при 1000 мг/кг м.т.

NOEL в субхроническом эксперименте для собак, самцов и самок, 100 мг/кг м.т.

Хронический эксперимент

Крысы линии Wistar, самцы и самки, получали с кормом мезотрион в дозах: 7,5; 100 и 2500 ppm в течение 12 месяцев, в дозах: 1,0 и 2,5 ppm – 24 месяца. Обнаружено дозозависимое повреждение роговой оболочки глаз у животных обоих полов. Количество самцов с поражением роговой оболочки глаз достоверно увеличивалось при воздействии мезотриона, начиная с дозы 7,5 ppm и выше. У самок этот эффект обнаружен только при воздействии вещества в дозе 2500 ppm.

В дозе 2500 ppm мезотрион вызывал уменьшение массы тела у самцов на 16%, значительное уменьшение количества лимфоцитов, нарушения показателей свёртывающей системы, угнетение активности щелочной фосфатазы, увеличение частоты случаев пролиферации фолликулярных клеток щитовидной железы, хронического гломерулонефрита, в моче увеличивалось количество кетоновых тел. Относительная масса печени у самцов увеличивалась на 18%, у самок – на 14%.

У животных, получавших мезотрион в дозе 100 ppm, отмечено снижение массы тела – у самцов на 15%, у самок – на 2-5%, увеличение относительной массы печени у самцов и самок на 15 и 11%, соответственно; у самцов – увеличение массы яичек, инфильтрация почек мононуклеарными клетками, пролиферативный холангит.

При воздействии вещества в дозе 7,5 ppm у самцов отмечено уменьшение массы тела на 13%, увеличение относительной массы печени и почек на 10%, инфильтрация почек мононуклеарными клетками.

При поступлении мезотриона в организм в дозах 2,5 и 1 ppm все исследуемые показатели у самцов и самок были сопоставимы с контролем, за исключением снижения на 11% массы тела у самцов, получавших вещество в дозе 2,5 ppm.

NOEL мезотриона для крыс самцов составляет 1 ppm (0,06 мг/кг м.т.), для самок – 7,5 ppm (0,71 мг/кг м.т.).

В течение 12 месяцев собакам породы Beagle вводили в желудок мезотрион в дозах: 10, 100 и 600 мг/кг м.т.

При поступлении вещества в наивысшей дозе отмечено снижение массы тела, уменьшение количества эритроцитов и содержания гемоглобина. Биохимические показатели в плазме крови и составе мочи не изменялись. У одного самца отмечено помутнение роговой оболочки, ещё у одного – эрозия радужной оболочки глаза. У некоторых самцов отмечено увеличение относительной массы печени, почек, щитовидной железы. Однако при гистологическом исследовании патологических изменений не обнаружено.

У самцов, получавших мезотрион в дозах 100 мг/кг м.т., обнаружено увеличение относительной массы печени, у самок исследуемые показатели не изменялись.

NOEL мезотриона в хроническом эксперименте для собак самцов 10 мг/кг м.т., самок – 100 мг/кг м.т.

В результате субхронических и хронических экспериментов установлено, что органами-мишенями для крыс, мышей и собак были печень и почки. У некоторых крыс самцов при воздействии мезотриона в дозе 7,5 ppm и выше диагностирован кератит; у самок этот эффект отмечен только при воздействии вещества в дозе 12500 ppm.

При длительном воздействии мезотрион более токсичен для самцов: коэффициент половой чувствительности (КПЧ) в субхроническом эксперименте для мышей 9,3, для крыс 3,4, в хроническом – 56 и 4,2, соответственно. У собак разница в чувствительности животных к воздействию мезотриона в зависимости от их пола отмечена только в хроническом эксперименте – самцы в 10 раз чувствительнее самок (табл. 1).

При длительном поступлении вещества значительно выражена видовая чувствительность к воздействию мезотриона. Наименее чувствительны к воздействию вещества собаки, наиболее – крысы (табл. 2).

Выявленные различия в силе токсического действия мезотриона могли быть обусловлены либо особенностями метаболизма и кинетики вещества, либо спецификой его механизма действия у этих видов животных. Возможно, с этим связаны и различия к воздействию вещества животных в зависимости от их пола.

Результаты специально проведенных экспериментов показали, что в характере абсорбции, трансформации и экскреции вещества из организма крыс и мышей отличий не было. Биотранс-

формация мезотриона у самцов и самок сходна, с незначительно ускоренной деградацией у самцов [13].

Таблица 1

Величины NOEL мезотриона для различных видов животных, установленные по общетоксическому действию в субхроническом и хроническом экспериментах

Длительность воздействия	Мыши		Крысы		Собаки	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
90 дней	50 ppm (6 мг/кг)	350 ppm (56 мг/кг)	< 2,5 ppm (< 0,21 мг/кг)	7,5 ppm (0,71 мг/кг)	100 мг/кг	100 мг/кг
Коэффициент половой чувствительности		9,3		3,4		1,0
24 месяца (для собак 12 месяцев)	10 ppm (1 мг/кг)	350 ppm (56 мг/кг)	< 1 ppm (< 0,06 мг/кг)	2,5 ppm (0,21 мг/кг)	10 мг/кг	100 мг/кг
Коэффициент половой чувствительности		56		4,2		10

В связи с этим нами был проведен анализ особенностей механизма действия мезотриона у мышей и крыс в сравнительном аспекте с человеком.

В механизме действия мезотриона в организме теплокровных животных и человека первичным эффектом является обратимое ингибирование в печени активности фермента HPPD. Этот фермент играет ключевую роль в метаболизме аминокислоты тирозина (рис.).

энзима тирозинаминотрансферазы (ТАТ). При недостаточной активности этого фермента у животных отмечается повышенная концентрация тирозина в плазме крови, вызывающая токсические эффекты. Учитывая, что период полуразрушения тирозина и продуктов его метаболизма в организме животных превышает 20 часов, при длительном воздействии мезотриона в плазме крови отмечается постоянная тирозинемия. При этом имеет место синергизм токсического действия мезотриона и тирозина, более выраженный у крыс, особенно у самцов. Постоянно высокая концентрация тирозина является основной причиной выявленного в эксперименте поражения печени и почек, помутнения роговой оболочки глаз, проявления отдаленных эффектов действия. Степень выявленных изменений коррелировала с концентрацией в плазме крови тирозина, а не мезотриона.

Установлена тесная корреляционная связь между количеством и выраженностью кератита и концентрацией тирозина в плазме в эксперименте с введением (в течение 6 недель) крысам ряда трикетонов, независимо от их строения.

Отмечено, что повышение концентрации тирозина в плазме крови крыс самок, индуцированное длительным введением мезотриона, влияет на их потомство, вызывая снижение выживаемости плодов, увеличение случаев двустороннего гидронефроза почек.

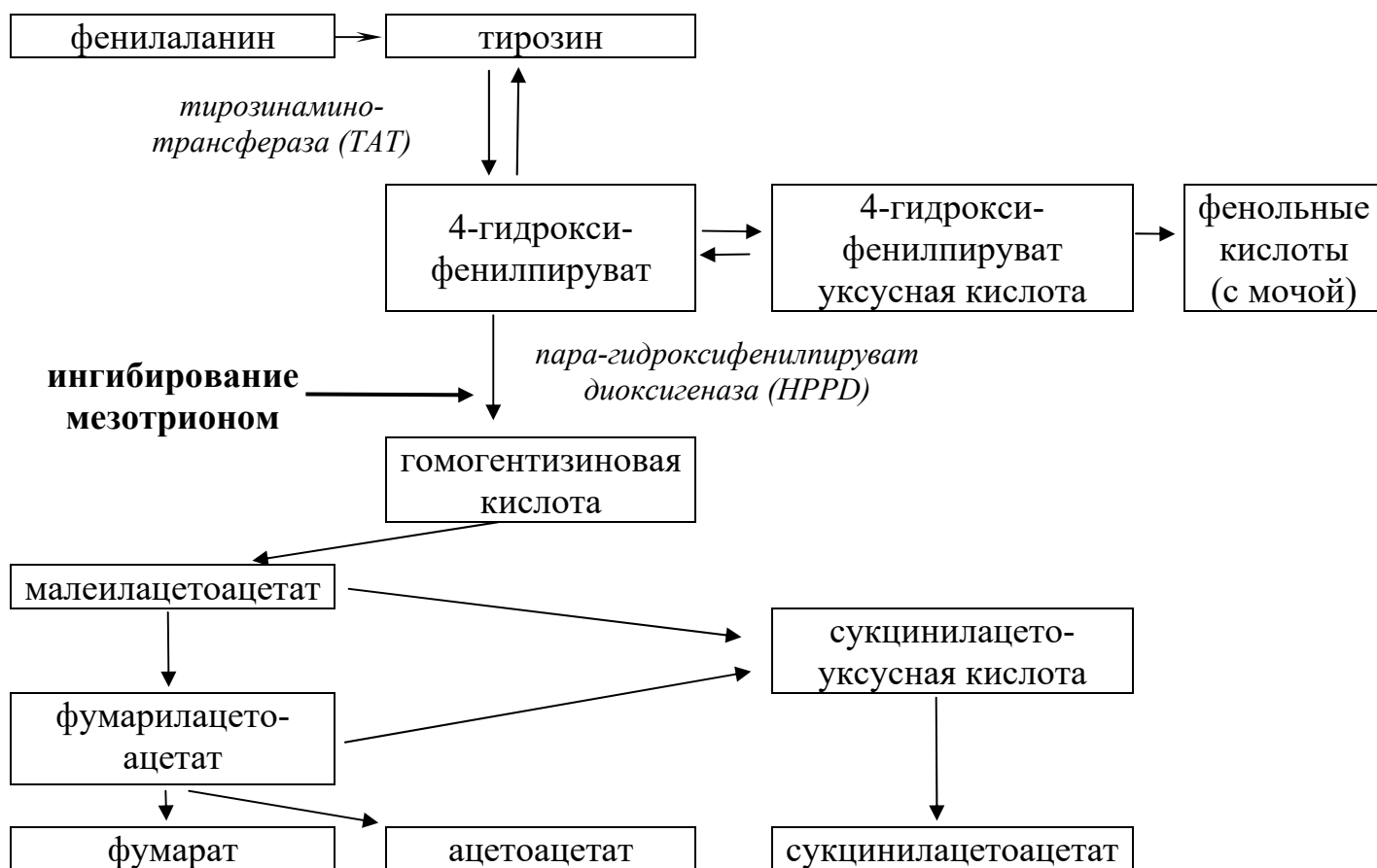
Таблица 2

Видовая чувствительность животных к воздействию мезотриона

Коэффициент видовой чувствительности	90 дней		24 месяца*	
	самцы	самки	самцы	самки
Собаки/крысы	476	140,8	166,7	400
Собаки/мыши	16,7	1,8	10	1,78
Мыши/крысы	28,6	78,9	16,7	224

Примечание: * - длительность эксперимента на собаках 12 месяцев.

При угнетении его активности деструкция тирозина в организме теплокровных животных и человека зависит от активности компенсаторного



Воздействие мезотриона на пути катаболизма тирозина в организме теплокровных и человека [18]

Уменьшение выживаемости отмечено у плодов, родившихся от самок крыс, получавших корм, содержащий 1% и 2% тирозин. Такое же действие оказывал мезотрион в дозе 2500 ppm. При совместном введении тирозина и мезотриона в указанных дозах этот эффект усиливался и носил дозозависимый характер от концентрации тирозина. У плодов, родившихся у самок, получавших мезотрион совместно с тирозином, обнаружены скелетные аномалии, замедление процессов оссификации, что свидетельствует о синергизме действия этих веществ, поскольку

этот эффект не наблюдался у животных, получавших только мезотрион, и был менее выражен при введении только тирозина.

Изложенное выше свидетельствует о том, что причиной более выраженной токсичности мезотриона для крыс, особенно самцов, по сравнению с мышами, является разница в активности ТАТ, фермента, разрушающего тирозин в случае угнетения активности НРРД. В таблице 3 в сравнительном аспекте указаны значения активности ТАТ у крыс, мышей и людей.

Таблица 3

Активность тирозинаминотрансферазы у крыс, мышей и людей, нмоль/мин/мг [18]

Крысы		Мыши		Люди
самцы	самки	самцы	самки	мужчины и женщины
1,70±0,20	3,30±0,50	7,80±1,50	10,50±1,90	7,30±1,70
Соотношение самки/самцы 1,94		Соотношение самки/самцы 1,35		---

Из представленных в таблице 3 данных следует, что у людей активность ТАТ близка к

таковой у мышей и в 2,2-4,3 раза выше, чем у крыс [5, 58].

Сравнивая активность ТАТ у человека, крыс и мышей, отмечаем, что человек по этому показателю ближе к мышам и при оценке опасности мезотриона для человека обоснованной является экстраполяция результатов, полученных в эксперименте на мышах.

Это подтверждается результатами клинических наблюдений на людях [17, 19]. Показано, что даже в случае поступления в организм человека мезотриона в относительно больших дозах активность фермента (НРРД), разрушающего тирозин, полностью не угнетается, а если допустить, что это возможно, то всё равно высокий уровень тирозина в плазме не будет достигнут, так как активность компенсаторного фермента ТАТ при условии угнетения активности НРРД достаточна для разрушения тирозина, что наблюдается также у мышей, но не у крыс. Сделано заключение, что ответная реакция у человека на воздействие мезотриона сходна с наблюдаемой у мышей, что делает обоснованной экстраполяцию на человека результатов, полученных на мышах.

Анализ доступной информации и результатов собственных исследований позволил нам оценить потенциальную опасность мезотриона для людей и обосновать его допустимую суточную дозу (ДСД), исходя из минимальной недействующей дозы для мышей, с использованием коэффициента запаса, учитывающего межвидовые и видовые различия реакций на воздействие вещества. Обоснованная нами величина ДСД мезотриона для человека – 0,001 мг/кг м.т. утверждена в законодательном порядке.

ВЫВОДЫ

1. Мезотрион по параметрам острой токсичности при различных путях поступления в организм теплокровных животных, по раздражающему и sensibilizing действию в соответствии с Гигиенической классификацией

пестицидов по степени опасности (ДСанПіН 8.8.1.002-98) [1] относится к соединениям III группы опасности (умеренно опасен). Различия в чувствительности крыс и мышей к воздействию мезотриона в остром эксперименте не выявлено.

2. Начальным звеном в механизме действия мезотриона является обратимое угнетение активности 4-гидроксифенилпируват диоксигеназы – фермента НРРД, играющего ключевую роль в метаболизме аминокислоты тирозина. Поскольку период полуразрушения тирозина превышает 20 часов, при длительном поступлении в организм мезотриона создаётся стойкая тирозинемия.

3. В субхроническом и хроническом экспериментах, выполненных на крысах, мышах и собаках, установлен синергизм токсического действия мезотриона и тирозина, проявляющийся, в первую очередь, поражением печени, почек, глаз. Выраженность токсических эффектов коррелировала с уровнем тирозина в плазме крови, но не мезотриона, что свидетельствует о преимущественном влиянии тирозина.

4. При недостаточной активности разрушающего тирозин фермента НРРД эту роль выполняет компенсаторный фермент тирозинамино-трансфераза (ТАТ). Активность последнего значительно варьирует в зависимости от вида и пола животных, что определяет характер и степень проявления токсических эффектов действия трикетонов. Учитывая изложенное, при оценке опасности мезотриона и других трикетонов для человека необходимо исходить из результатов, полученных в опытах на мышах. Обоснованная нами, исходя из минимальной недействующей дозы мезотриона для мышей и коэффициента запаса, учитывающего межвидовые и внутри-видовые различия, величина ДСД мезотриона для человека – 0,001 мг/кг массы тела – утверждена в законодательном порядке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності. ДСанПіН 8.8.1.002-98: Затв. 28.08.98 – Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 1998. – 20 с.
2. Грапов А.Ф., Козлов В.А. Современные подходы к созданию новых пестицидов // Агрехимия. – 2003. – № 11. – С. 4-13.
3. Доклинические исследования лекарственных средств (методические рекомендации) / Под ред. Стефанова А.В. – К.: Авиценна, 2002. – 568 с.
4. Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. – Страсбург, 1986. – ETS N 123.

5. Ковальчук Н.М. Токсиколого-гігієнічне обґрунтування нормативів і регламентів безпечного застосування гербіцидів на основі 2,4-Д та мезотріону в Україні, в тому числі на радіаційно забруднених територіях : Автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.02.01 «Гігієна та професійна патологія» – К., 2009. – 24с.
6. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. - № 4263-87: Утв. 13.03.1987 – Офиц. изд. – К.:М-во здравоохранения СССР, 1988. – 212 с.
7. Общая токсикология / Б.А. Курляндский, В.А. Филов, В.С. Безель и др.; под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – 608с.

8. Саноцкий И.В., Уланова И.П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений – М.: Медицина, 1975. – 327с.

9. Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. – М.: Медицина, 1970. – 343 с.

10. Activity of mesotrione on resistant weeds in maize / P. Sutton, C. Richards, L. Buren [et al.] // Pesticide Management Science. – 2002. – Vol. 58, N 9. – P. 981-984.

11. Adsorption and degradation of the weak acid mesotrione in soil and environmental fate implications / J.S. Dyson, S. Beulke, C.D. Brown [et al.] // J. Environmental Quality. – 2002. – Vol. 31, N 2. – P. 613 – 618.

12. Carlile B. Pesticide selectivity, health and the environment. - Cambridge: Cambridge University Press, 2006. – 310 p.

13. Glednell A.J., Jones B.K., Laird W.J. Metabolism of 2-(4-methylsulphonyl-2-nitrobenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (mesotrione) in rat and mouse // Xenobiotica. – 2001. – N 10. – P. 733-737.

14. Mesotrione: a new selective herbicide for use in maize / Mitchell G., Barlett D.W., Fraser T.E. [et al.] // Pesticide Management Science. – 2001. – Vol. 57, N 2. – P. 120-128.

15. Mesotrione. Pest Management Regulatory Agency. Regulatory Note REG 2005-02. – 2005. – 143 p. – Режим доступа: http://www.pmr-arla.gc.ca/english/pdf/reg_reg_2005-02-e.pdf.

16. Mesotrione; Pesticide tolerances for emergency exemptions. Federal Register: September 30, 2004. –

Volume 69. – №189. – P. 58304-58310 – Режим доступа: <http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/2004/September/Day30/p21934.htm>.

17. NTBC treatment in tyrosinemia type I: long-term outcome in French patients / A. Marusel-Paulet, J. Poggi-Bach, M.-O. Rolland [et al.] // J. Inherited Metabolic Diseases. – 2008. – N 31. – P. 81-87.

18. Opinion on the evaluation of mesotrione in the context of Council Directive 91/414/EEC concerning the placing of plant protection products on the market. Adopted by the Scientific Committee on plants, 18 July 2002. – 2002. – 14 p. – Режим доступа: http://www.ec.europa.eu/fc/sc/scp/out_134_ppp_en.pdf.

19. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of NTBC (2-(2-nitro-4-fluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) and mesotrione, inhibitors of 4-hydroxyphenyl pyruvate dioxygenase (HPPD) following a single dose to healthy male volunteers / M. G. Hall, M. F. Wilks, W. Provan [et al.] // Brit. J. Clinical Pharmacology. – 2001. – Vol. 52, N 2. – P. 169-177.

20. Review report for the active substance mesotrione. Finalized in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 11 April 2003 in view of the inclusion of mesotrione in Annex I of Directive 91/414/EEC – 2003. – 23 p. – Режим доступа: http://www.ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/newactive/list1-20_en.pdf.

21. The discovery and structural requirements of inhibitors of p-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase / D.L. Lee, M.P. Prysbylla, T.H. Cromartie [et al.] // Weed Science. – 1997. – № 45. – P. 601-609.



УДК 612.66-055.15/.26-053.6:159.92

**С.А. Щудро¹,
І.В. Дроздова²,
Т.О. Журавель³**

*Дніпропетровська державна медична академія¹
кафедра гігієни та екології*

(зав. – д. мед. н., доц. О.А. Шевченко)

*Український Державний науково-дослідний інститут
медико-соціальних проблем інвалідності²*

(дир. – проф. А. В. Іпатов)

*Дніпропетровський обласний ліцей-інтернат “Дніпро”³
(дир. – к. хім. н., доц. Т. О. Журавель)*

Ключові слова: підлітки,
характер, гендерні та вікові
особливості

Key words: adolescents, character,
gender and age peculiarities

ВІКОВІ ТА ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ХАРАКТЕРУ ПІДЛІТКІВ

Резюме. У 480 юношей и девушек 15-17 лет изучены особенности характера при помощи опросника Р. Кеттелла, в модификации Е. Александровской. Установлено, что общими характерологическими чертами подростков являются эмоциональная лабильность, внушаемость и подозрительность. Юноши отличаются общительностью, сообразительностью, независимостью, смелостью, жесткостью, консерватизмом, недостаточной мотивацией; девушки – выразительной силой

«Я», тривожністю, імпульсивністю, радикализмом. Определение гендерных и возрастных аспектов характера подростков необходимо для изучения патофизиологических механизмов формирования их здоровья.

Summary. *In 480 adolescents aged from 15 to 17 years character peculiarities by P. Cattell's questionnaire in the modification of E. Alexandrovskaya were studied. It was determined that adolescents have general peculiarities of character, such as emotional lability, suggestibility and speciousness. Boys are characterized by sociability, quickness, independence, courage, hardness, conservatism, insufficient motivation; girls are characterized by selfishness, anxiety, impulsivity, radicalism. Determination of gender and age peculiarities of adolescent character is necessary for pathophysiological mechanism of their health forming.*

Здоров'я дітей і підлітків є найвищою суспільною та індивідуальною цінністю, яка значним чином впливає на процеси й результати економічного, соціального і культурного розвитку країни, визначає стан національної безпеки та є найважливішим критерієм благополуччя суспільства [2, 9]. Реформування середньої освіти, сучасні інформаційні педагогічні технології, психо-емоційна напруженість у сім'ях і виховних закладах, відсутність суспільної стабільності в Україні відображаються на стані здоров'я підлітків та призводять до формування поведінкових розладів [3, 8]. Потенціуючими факторами формування патологічних характерологічних реакцій у них є: агресія, табакокуріння та алкоголізація, аморальна поведінка, комп'ютерна залежність, аутизація, ігроманія, аутоагресія, порушення харчової поведінки, kleptomania, релігійний фанатизм, наркотизація [12]. Все це, поряд із загостренням їхніх акцентуацій, зумовлює формування характерологічних рис підлітків.

Визначенню особливостей характеру підлітків у літературі приділяється велика увага [7,10,12]. Ряд дослідників встановили серед учнів 15-17 років значну кількість осіб із низькою залежністю від колективу, високою самодостатністю, самовпевненістю й орієнтацією на придбання власного життєвого досвіду, високою чутливістю, із мінливістю настрою, дратівливістю, підвищеною стомлюваністю, схильністю до неврастенії та іпохондрії [7]. Використання методів статистичного аналізу при вивченні психологічних особливостей підлітків дало можливість виділити такі кластери: характерологічний – із переважанням в особистісній характеристиці показників властивостей характеру, тривожний – із підвищенням показників ситуативної тривожності та нервово-психічного напруження, акцентуовано-темпераментно-логічний – із високим ступенем екстравертованості особистості та акцентуацій характерологічних рис,

невротичний – із домінуванням показників нейротизму особистості, нервово-психічний – із порушеннями нервово-психічного стану, координаційний – із проблемами координаційних здібностей організму, навчально-значущий – зі значним впливом навчальної діяльності на функціональний стан підлітків, пізнавально-значущий – із переважанням пізнавальної діяльності на функціональний стан підлітків, зорово-моторний – із порушеннями зорово-моторної реакції, зорово-сенсорний – із відмінностями зорово-сенсорної реакції [10].

Багато клінічних досліджень вивчали характер підлітків із соматичними захворюваннями [5, 6], психологічних – із поведінковими розладами [4, 7, 12], гігієнічних – із адаптацією до внутрішньошкільного середовища або навчального навантаження [3, 8]. Проте до цього часу не існує робіт, які б приділяли увагу психогігієнічним аспектам формування здоров'я підлітків, у нерозривному зв'язку із їх віковими та гендерними особливостями.

Мета роботи – виявити вікові та гендерні особливості характеру підлітків 15-17 років.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під час досліджень, які проводились у загальноосвітніх школах № 6, 15, 30, 52, 59, 78, 85, 99, 120 міста Дніпропетровська та Дніпропетровському обласному медичному ліцеї-інтернаті “Дніпро”, обстежено 480 підлітків. Серед них було всього 150 юнаків і 330 дівчат, із них у віці 15 років – 50 і 100, у віці 16 років – 60 та 100, у віці 17 років – 40 і 130 осіб відповідно.

Дизайн дослідження: рандомізоване, порівняльне дослідження. Критерієм включення до нього були юнаки та дівчата 15-17 років, які навчалися у 9-11-х класах загальноосвітніх шкіл та ліцеї-інтернаті. Критерії виключення: діти молодшого віку; наявність у юнаків і дівчат ендогенних психічних розладів та супутніх захворювань у стадії загострення, які впливають на якість їхнього життя; відмова від обстеження.

Батьки усіх підлітків, а також юнаки та дівчата підписували інформовану згоду на участь у дослідженні.

Характерологічні риси підлітків вивчалися за методикою Р. Кеттела, у модифікації Є. Александровської [1]. Для обробки результатів дослідження застосовували методи математичної статистики. Порівняння проводилося між даними, отриманими у юнаків і дівчат, та між результатами обстеження підлітків 15, 16 та 17 років. Статистична оцінка вибірки включала первинний статистичний аналіз: оцінку середнього арифметичного, середнього квадратичного відхилення, помилку середньої арифметичної. Для оцінки різниць між вибірками використовували критерії однорідності. Рівень довірчої імовірності (p) вважали $> 0,95$ [11].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Узагальнений профіль оцінки характеру підлітків 15-17 років, визначений за методикою Р. Кеттела, знаходився в межах норми й практично не мав ні низьких, ні високих оцінок. Найвищими у юнаків цього віку були показники +А (здатність до спілкування-замкненість), +В (обмежене мислення-кмітливість), +L (підозрілість-довірливість), +Е (незалежність-підлеглість), +Н (сміливість-нерішучість), і самими низькими – –J (податливість-жорсткість), –Q1 (радикалізм-консерватизм), –Q2 (самостійність-навіюваність), –Q4 (напруженість-релаксація), –С (емоційна нестабільність). У юнаків 15-17 років спостерігались готовність до спілкування, увага до оточуючих, доброзичливе ставлення, товариськість (+А), значні можливості у сприйнятті та обмірковуванні нового матеріалу, обґрунтуванні висновків (+В), надмірні сумніви, підозрілість, спрямованість інтересів на самого себе, завищена самооцінка, пошук недоліків у інших (+L), урівноважене ставлення до авторитетів (+Е), сміливість, схильність до ризику, багатство емоційних реакцій (+Н), суб'єктивізм, гіпертрофована тяга до незалежності, скептицизм, іноді цинізм, прагматизм (–J), намагання дотримуватись існуючих традицій, наслідувати встановлені принципи, сумніви стосовно нових ідей, негативне ставлення до змін (–Q1), залежність від чужої думки, орієнтація на соціальне схвалення (–Q2), надмірний спокій, невинуватість, іноді пасивність, недостатня мотивація, лінощі (–Q4), низька толерантність до емоційних чинників, невпевненість у собі, дратівливість, часті прояви хвилювання (–С).

Провідними характерологічними рисами таких юнаків були високий рівень спілкування, кмітливість, незалежність, сміливість, підоз-

рілість, жорстокість, консерватизм, навіюваність, недостатня мотивація, емоційна нестабільність.

Особливістю характеру дівчат 15-17 років були високі оцінки +G (виразна сила “Я”-безпринципність), +L (підозрілість-довірливість), +O (тривожність-спокій), +F (заклопотаність-безтурботність), +Q3 (високий-низький самоконтроль); найнижчими – –Q1 (радикалізм-консерватизм), –Q2 (самостійність-навіюваність), –С (емоційна нестабільність). Цим дівчатам притаманні обміркування в прийнятті рішень, наполегливість у досягненні мети, відповідальність, намагання дотримуватись встановлених правил і вирішувати проблеми у відповідності до ціннісних орієнтацій (+G), надмірні сумніви, підозрілість, спрямованість інтересів на самого себе, завищена самооцінка, пошук недоліків у інших (+L), стурбованість, хвилювання, часто погані передчуття, невпевненість (+O), активність, життєрадісність, імпульсивність, експресивність, говірливість (+F), дисциплінованість, точність у виконанні соціальних потреб, хороший контроль над своїми емоціями, турбота про суспільну репутацію (+Q3), намагання дотримуватись існуючих традицій, наслідувати встановлені принципи, сумніви стосовно нових ідей, негативні ставлення до змін (–Q1), залежність від чужої думки, орієнтація на соціальне схвалення (–Q2), низька толерантність до емоційних чинників, невпевненість у собі, дратівливість, часті прояви хвилювання (–С).

Провідними характерологічними рисами дівчат 15-17 років були виразна сила “Я”, підозрілість, тривожність, імпульсивність, самостійність, радикалізм, емоційна нестабільність.

Нами виявлені певні гендерні та вікові відмінності характерологічних рис підлітків. У юнаків 15 років найвищими були показники +В (обмежене мислення-кмітливість), +F (стурбованість-безпечність), +Q3 (високий-низький самоконтроль); низькими – –J (податливість-жорсткість), –М (непрактичність-практичність), –Q1 (радикалізм-консерватизм). Юнакам 15 років були притаманні значні можливості у сприйнятті та обмірковуванні нового матеріалу, обґрунтуванні висновків (+В), активність, життєрадісність, імпульсивність, експресивність, говірливість (+F), дисциплінованість, точність у виконанні соціальних потреб, хороший контроль над своїми емоціями, турбота про свою суспільну репутацію (+Q3), суб'єктивізм, гіпертрофована тяга до незалежності, скептицизм, іноді цинізм, прагматизм (–J), орієнтація на зовнішню

реальність, загальноприйняті норми, увага до незначних дрібниць (-M), намагання дотримуватись існуючих традицій, наслідувати встановлені принципи, сумніви стосовно нових ідей, негативне ставлення до змін (-Q1).

Провідними характерологічними рисами юнаків 15 років були: кмітливість, безтурботність, самостійність, жорсткість, практичність, консерватизм.

Серед дівчат 15 років найбільш високими були показники +B (обмежене мислення-кмітливість), +G (виразна сила "Я"-безпринциповість), +L (підозрілість-довірливість), +O (тривожність-спокій); найнижчими – -J (податливість-жорсткість), -Q1 (радикалізм-консерватизм). Для цих дівчат були характерні значні можливості у сприйнятті та обміркуванні нового матеріалу, обґрунтуванні висновків (+B), обміркування в прийнятті рішень, наполегливість у досягненні мети, відповідальність, намагання дотримуватись встановлених правил і вирішувати проблеми у відповідності до ціннісних орієнтацій (+G), надмірні сумніви, підозрілість, спрямованість інтересів на самого себе, завищена самооцінка, пошук недоліків у інших (+L), стурбованість, хвилювання, часто погані передчуття, невпевненість (+O), суб'єктивізм, гіпертрофова на тяга до незалежності, скептицизм, іноді цинізм, прагматизм (-J), намагання дотримуватись існуючих традицій, наслідувати встановлені принципи, сумніви стосовно нових ідей, негативне ставлення до змін (-Q1).

Провідними характерологічними рисами дівчат 15 років були: кмітливість, виразна сила "Я", підозрілість, тривожність, жорсткість, консерватизм.

У юнаків 16 років найвищими були показники +A (здатність до спілкування-замкненість), +E (незалежність-підлеглість), +H (сміливість-нерішучість), +L (підозрілість-довірливість); найнижчими – -G (виразна сила "Я"-безпринциповість), -J (податливість-жорсткість),

-O (тривожність-спокій), -Q2 (самостійність-навіюваність), -Q4 (напруженість-релаксація). Цим юнакам були притаманні готовність до спілкування, увага до оточуючих, доброзичливе ставлення, товариськість (+A), урівноважене ставлення до авторитетів (+E), сміливість, схильність до ризику, багатство емоційних реакцій (+H), надмірні сумніви, підозрілість, спрямованість інтересів на самого себе, завищена самооцінка, пошук недоліків у інших (+L), чуттєвість до випадкових впливів, непостійність, намагання не пов'язувати себе правилами, ізолюватись від колективу (-G), суб'єктивізм, гіпер-

трофова тяга до незалежності, скептицизм, іноді цинізм, прагматизм (-J), впевненість у собі, байдужість до ставлення оточуючих (-O), залежність від чужої думки, орієнтація на соціальне схвалення (-Q2), надмірний спокій, невиправдане вдоволення, іноді пасивність, недостатня мотивація, лінощі (-Q4).

Провідними характерологічними рисами юнаків 16 років були: здатність до спілкування, незалежність, сміливість, підозрілість, безпринципність, жорсткість, спокій, релаксація, навіюваність.

У дівчат 16 років найбільш високими були показники +F (стурбованість-безпечність), +G (виразна сила "Я"-безпринципність), +O (тривожність-спокій), +Q3 (високий-низький самоконтроль); найнижчими – -Q1 (радикалізм-консерватизм), -C (емоційна нестабільність), -Q4 (напруженість-релаксація). Дівчатам цього віку притаманні активність, життєрадісність, імпульсивність, експресивність, говірливість (+F), обміркування в прийнятті рішень, наполегливість у досягненні мети, відповідальність, намагання дотримуватись встановлених правил і вирішувати проблеми у відповідності до ціннісних орієнтацій (+G), стурбованість, хвилювання, часто погані передчуття, невпевненість (+O), дисциплінованість, точність у виконанні соціальних завдань, добрий контроль за своїми емоціями, заклопотаність суспільною репутацією (+Q3), низька толерантність до емоційних чинників, невпевненість у собі, дратівливість, часті прояви хвилювання (-C), намагання дотримуватись існуючих традицій, наслідувати встановлені принципи, сумніви стосовно нових ідей, негативне ставлення до змін (-Q1), спокій, невиправдане вдоволення, іноді пасивність, недостатня мотивація, лінощі (-Q4).

Провідними характерологічними рисами дівчат 16 років були безтурботність, виразна сила "Я", тривожність, високий самоконтроль, емоційна нестабільність, консерватизм, низький самоконтроль, релаксація.

У юнаків 17 років найвищими були показники +C (емоційна стабільність), +E (незалежність-підпорядкованість), +G (виразна сила "Я"-безпринципність), +L (підозрілість-довірливість); найнижчими – -J (податливість-жорсткість), -Q2 (самостійність-навіюваність), -Q4 (напруженість-релаксація). Цим юнакам притаманні стабільність поведінки та емоційного реагування, спокій, здатність працювати в колективі, відсутність страху складних ситуацій (+C), урівноважене ставлення до авторитетів (+E), обміркування в прийнятті рішень, наполегливість у

досягненні мети, відповідальність, намагання дотримуватись встановлених правил і вирішувати проблеми у відповідності до ціннісних орієнтацій (+G), надмірні сумніви, підозрілість, спрямованість інтересів на самого себе, завищена самооцінка, пошук недоліків у інших (+L), суб'єктивізм, гіпертрофована тяга до незалежності, скептицизм, іноді цинізм, прагматизм (-J), залежність від чужої думки, орієнтація на соціальне схвалення (-Q2), надмірний спокій, невиправдане вдовolenня, іноді пасивність, недостатня мотивація, лінощі (-Q4).

Провідними характерологічними рисами юнаків 17 років були емоційна стабільність, незалежність, виразна сила "Я", підозрілість, жорсткість, навіюваність, релаксація.

У дівчат 17 років найвищими були показники +G (виразна сила "Я"-безпринципність), +N (сміливість-нерішучість), +L (підозрілість-довірливість), +O (тривожність-спокій); самими низькими – -N (гнучкість-прямолинійність), -M (практичність-непрактичність), -Q2 (самостійність-навіюваність). Для таких дівчат характерні свідоме ставлення до прийняття рішень, наполегливість у досягненні мети, відповідальність, намагання дотримуватись встановлених правил і вирішувати проблеми у відповідності до ціннісних орієнтацій (+G), сміливість, схильність до ризику, багатство емоційних реакцій (+N), надмірні сумніви, підозрілість, спрямованість інтересів на самого себе, завищена самооцінка, пошук недоліків у інших (+L), стурбованість, хвилювання, часто погані передчуття, невпевненість (+O), орієнтація на зовнішню реальність, загальноприйняті норми, увага до дрібниць (-M), безпосередність, іноді грубість, задоволення від досягнутого (-N), залежність від чужої думки, орієнтація на соціальне схвалення (-Q2).

Провідними характерологічними рисами дівчат 17 років були виразна сила "Я", сміливість, підозрілість, тривожність, практичність, прямолинійність, навіюваність.

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що спільними характерологічними рисами як юнаків, так і дівчат 15-17 років, були емоційна нестійкість, навіюваність, підозрілість. Відмінними рисами, притаманними юнакам, були – високий рівень спілкування, кмітливість, незалежність, сміливість, жорсткість, консерватизм, недостатня мотивація; дівчатам – виразна сила "Я", тривожність, імпульсивність, радикалізм. Виявлені нами гендерні й вікові відмінності характерологічних рис підлітків вказують, що спільними для юнаків і дівчат 15 років були

кмітливість, жорсткість, консерватизм; відмінними в юнаків – безтурботність, самостійність, практичність; у дівчат – виразна сила "Я", підозрілість, тривожність. Загальною рисою для юнаків і дівчат 16 років була релаксація; відмінними для юнаків – здатність до спілкування, незалежність, сміливість, підозрілість, безпринципність, жорсткість, спокій, навіюваність; для дівчат – безтурботність, виразна сила "Я", тривожність, високий самоконтроль, емоційна нестабільність, консерватизм, низький самоконтроль. Спільними як у юнаків, так і у дівчат 17 років, були виразна сила "Я", підозрілість, навіюваність; відмінними в юнаків – емоційна стабільність, незалежність, жорсткість, релаксація; у дівчат – сміливість, тривожність, практичність, прямолинійність.

Визначення вікових та гендерних особливостей характеру підлітків дає можливість уточнення ролі характерологічних рис у формуванні внутрішньої картини хвороби, розробки цілеспрямованих диференційованих заходів психотерапевтичних втручань, має бути одним із компонентів стратегії комплексної психо-гігієнічної корекції порушень їхнього здоров'я.

ВИСНОВКИ

1. Вікові та гендерні особливості характеру підлітків є основою для розуміння патофізіологічних процесів формування стану їхнього здоров'я.

2. Провідні характерологічні риси підлітків 15-17 років, такі як емоційна нестійкість та навіюваність, свідчать про потребу психотерапевтичної корекції щодо формування навичок здорового способу життя. При цьому виникає необхідність врахування гендерних особливостей їхнього характеру: у юнаків – високого рівня спілкування, кмітливості, незалежності, сміливості, жорсткості, консерватизму, недостатньої мотивації; у дівчат – виразної сили "Я", тривожності, імпульсивності, радикалізму.

3. Притаманні підліткам певні вікові та гендерні характерологічні особливості необхідно розглядати не лише як риси їхньої особистості, а й у аспекті виникнення порушень психофізіологічної регуляції на фоні спочатку психогенної, а у подальшому – соматогенної астенії.

Автори висловлюють щире подяку практичному психологу Дніпропетровського обласного медичного ліцею-інтернату "Дніпро" Мойсеєнко Вікторії Миколаївні за допомогу у проведенні даного дослідження

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александровская Э. М. Адаптированный модифицированный вариант детского личностного опросника Р. Кеттелла: метод. рекомендации. – Л. : ЛНИПНИ им. В. М. Бехтерева, 1985. – 33с.
2. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях: руководство для врачей. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 437с.
3. Бердник О.В., Зайковська В.Ю. Доцільність використання різних показників здоров'я при оцінці впливу навколишнього середовища // Гігієна населених місць. – 2008. – Вип. 52. – С. 417-422.
4. Даценко И.Б. Личностные особенности подростков с мозговой дисфункцией // Мед. психология. – 2008. – № 2. – С. 18-23.
5. Галієнко Л. І. Громадське здоров'я в Україні: основні тенденції та проблеми // Охорона здоров'я України. – 2009. – № 1. – С. 21-22.
6. Івахно О.П. Здоров'я дітей дошкільного віку в мовах сучасного мегаполісу // Гігієна населених місць. – 2007. – Вип. 49. – С. 336-339.
7. Козидубова В.М. Результаты изучения психологических особенностей в возрастном аспекте // Мед. психология. – 2008. – № 2. – С. 35-38.
8. Полька Н.С., Махнюк В.М., Антомонов М.Ю. Результаты вивчення впливу санітарно-гігієнічних умов та організації навчання на показники здоров'я учнів у загальноосвітніх навчальних закладах // Гігієна населених місць. – 2007. – Вип. 49. – С. 326-332.
9. Роль проблемної комісії МОЗ та АМН України “Охорона здоров'я дітей шкільного віку та підлітків” в міжгалузевій співпраці щодо збереження та зміцнення здоров'я дітей / М. М. Коренев, Г. М. Даниленко, ЛВ. Подрігало, Г.О. Бориско // Моніторинг здоров'я школярів: міжсекторальна взаємодія лікарів, педагогів, психологів : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю – Харків: ДУ “ІОЗДП АМНУ”, 2009. – С. 3-11.
10. Сергета І.В., Боровський Б.Р. Особливості розвитку психофізіологічних функцій в умовах використання програми психогігієнічної корекції функціонального стану організму, особливостей особистості і професійної придатності учнів і студентів, що здобувають спеціальності у сфері залізничного транспорту // Гігієна населених місць. – 2009. – Вип. 54. – С. 290-295.
11. Статистична обробка даних / В.П. Бабак, А.Я. Білецький, О.П. Приставка [и др.]. – К. : МІВВЦ, 2001. – 388с.
12. Структура девіантної поведінки у підлітків та фактори, що її детермінують / Михайлова Е. А., Проскуріна Т.Ю., Мітельов Д.А. [та ін.] // Моніторинг здоров'я школярів: міжсекторальна взаємодія лікарів, педагогів, психологів : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Харків: ДУ “ІОЗДП АМНУ”, 2009. – С. 74-75.



УДК 614.2:618.1/7:616-053.2

В.Г. Гінзбург

ЯКІСТЬ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ В АКУШЕРСЬКИХ СТАЦІОНАРАХ ОЧИМА ПАЦІЄНТІВ

Головне управління охорони здоров'я Дніпропетровської обласної державної адміністрації

Ключові слова: *якість медичної допомоги, задоволеність, породілля, акушерські стаціонари різної потужності*

Key words: *quality of medical care, satisfaction, parturient woman, obstetric hospitals of different capacity*

Резюме. *Проведенным исследованием выявлен высокий уровень общей удовлетворенности и удовлетворенности отдельными компонентами качества медицинской помощи у пациентов акушерских стационаров. Однако косвенные критерии оценки качества (соответствие помощи ожиданиям и готовность рекомендовать данный стационар другим нуждающимся в родовспоможении) свидетельствуют о завышенности таких оценок и наличии определенных проблем с удовлетворенностью. Установлен более высокий уровень удовлетворенности отдельными параметрами медицинского обслуживания в более мощных стационарах по сравнению с менее мощными. Вместе с тем роженицы отдают предпочтение для получения помощи близко расположенным учреждениям независимо от их мощности из-за проблем с доставкой в стационар.*

Summary. *The research revealed a high level of overall satisfaction and satisfaction with individual components of quality of medical care rendered to the patients of obstetric hospitals. However, indirect quality criteria (correspondence of medical assistance to the expectations and willingness to recommend the hospital to other persons requiring obstetric aid) testify to overestimation of such assessments and presence of certain problems with satisfaction. Higher levels of satisfaction with individual parameters of health care in hospitals with bigger capacity than in those with less capacity were identified. However, due to the problems with delivery to the hospitals, parturient woman prefer to receive medical care at the hospitals located closer to their place of residence, irrespective of their capacity.*

Основою сучасної концепції соціальної ефективності охорони здоров'я є принцип найвищої соціальної цінності якості життя, зумовлений біологічною та соціальною єдністю здоров'я. Соціальна ефективність напряду пов'язана з якістю медичного обслуговування та задоволенням потреб населення в послугах медичного призначення. [1,7]. Задоволеність пацієнтів відображає соціальну прийнятність охорони здоров'я [3] і вважається одним із провідних індикаторів якості медичної допомоги ("ЯМД"), оскільки задоволеність, попри свою суб'єктивність, є тим дзеркалом, яке інтегрально відображає якість медичного обслуговування. Вивчення думок пацієнтів, завдяки їх незалежності (не мають професійної або відомчої заангажованості) та багатогранності (здатні оцінювати різні аспекти медичного обслуговування – від організації лікувально-діагностичного процесу і доступності до етико-деонтологічних аспектів взаємовідносин з медичним персоналом), дозволяє отримати унікальну та дуже важливу інформацію про стан медичного обслуговування [8]. Критерій задоволеності пацієнтів є також важливим і з позиції управління охороною здоров'я, оскільки

дозволяє управлінцю комплексно оцінювати ситуацію, виявляти «більові точки» в діяльності закладу та оперативно приймати відповідні управлінські рішення [4].

Задоволеність пацієнтів акушерською допомогою посідає особливе місце, зважаючи на те, що народження здорової дитини є палким бажанням кожної сім'ї та кожної жінки. Однак зрозуміло, що вимірювання задоволеності пацієнтів при всій своїй значущості через свою суб'єктивність не може виступати єдиним критерієм соціальної ефективності охорони здоров'я та якості медичного обслуговування.

Метою даного дослідження було вивчення задоволеності породіль якістю медичної допомоги, отриманої в акушерських стаціонарах різної потужності, з визначенням факторів, що на неї впливають.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Соціологічне дослідження рівня задоволеності ЯМД проводилося за стандартизованими анонімними анкетами. Анкета включала питання, що стосуються складових (компонентів) родопомічної допомоги та мають вплив на задоволеність пацієнтів ЯМД – від організації

медичного обслуговування в акушерському стаціонарі і діяльності медичного персоналу до забезпечення роділь/породіль необхідною інформацією. Збір даних та оцінка результатів проводились за методикою двомірного аналізу «важливість-виконання», що враховує багатомірність поняття «задоволеність», зокрема його зв'язок зі ступенем важливості для респондента оцінюваних компонентів.

Було опитано 1754 жінки, які отримували родопомічну допомогу у акушерських стаціонарах Дніпропетровської області, в тому числі 222 в малопотужних (до 400 пологів на рік), 322 – у стаціонарах середньої потужності (400-1000 пологів на рік) і 1210 – у потужних (понад 1000 пологів на рік) стаціонарах у момент виписки зі шпиталю.

Серед опитаних було 218 (12,5%) осіб у віці до 20 років, 1009 (57,6%) – 20-29 років, 493 (28,1%) – 30-39 років і 31 (1,8%) - у віці старше 40 років. Із загального числа респондентів 1325 (75,7%) – заміжні, 346 (19,8%) – незаміжні; 634 (36,2%) з вищою, в тому числі незакінченою, освітою; 1325 (59,7%) із середньою (в тому числі середньо-спеціальною) освітою, 72 (4,5%) – з освітою, нижчою за середню. Суттєві відмінності ($p < 0,001$) між складом породіль у стаціонарах різної потужності відмічались за освітнім рівнем (частка осіб із вищою освітою в потужних акушерських стаціонарах 41,0% проти 23,9% та 26,4% в малопотужних та середньої потужності стаціонарах) і місцем проживання (питома вага сільських жителів становила 8,9% та 27,7% і 26,7% відповідно).

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася з використанням методів біометричного аналізу, реалізованих у пакетах програм EXCEL-2003® і STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., серійний №AGAR909E415822FA).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На догоспітальному етапі за більшістю вагітних (92,5%) нагляд здійснювався лікарем (серед пацієнток потужних стаціонарів таких незначно, але достовірно більше – 94,6% у порівнянні з пацієнтками малопотужних та середньої потужності стаціонарів – 89,2% та 89,1% відповідно; $p < 0,05$); 6,4% наглядалися акушеркою і 1,1% - медичними працівниками не наглядалися. Переважна більшість жінок (60,8%) надійшла до стаціонару до початку пологів, однак більше третини (39,2%) були госпіталізовані в процесі пологів; дві третини (66,5%) добралися до пологового стаціонару самостійно, 33,5% - були доставлені бригадою швидкої медичної допомоги. Виявлено достовірний слабкий зв'язок

між періодом пологів і шляхом надходження до стаціонару ($r = 0,21$; $p < 0,001$), тобто при надходженні в період пологів частіше користуються послугами швидкої допомоги. Для 53,3% опитаних це були перші пологи, 35,9% - другі, для 10,8% - треті і більше. Слід зазначити, що в потужних стаціонарах питома вага перших пологів істотно більша, ніж у малопотужних і середньої потужності (55,9% проти 46,2% та 50,3% відповідно; $p < 0,05$ та $p < 0,01$).

Майже чверть жінок (23,6%) розглядали можливість звертання до іншого пологового стаціонару. Головними аргументами для вибору конкретного стаціонару були хороші відгуки тих, хто народжував у цьому стаціонарі, та рекомендації лікаря (49,4% та 15,2% відповідно). Відмова у прийнятті до іншого стаціонару та нестача коштів складають невелику частину причин вибору пологового стаціонару (4,4% та 4,3% відповідно). Майже кожна п'ята жінка (20,9%) надійшла до конкретного стаціонару, оскільки так склалася обставина. Звертає на себе увагу, що надходження пацієнток до потужних стаціонарів і стаціонарів середньої потужності достовірно частіше ($p < 0,001$) є результатом усвідомленого вибору, ніж випадковістю, в порівнянні з малопотужними стаціонарами (68,7% і 62,7% проти 37,0%).

Середня вага новонароджених, за даними соціологічного опитування, становила 3370 ± 476 г і істотно не відрізнялася в стаціонарах різної потужності, однак спостерігається тенденція до більш високої частоти народження дітей з малою (до 2500 г) вагою в малопотужних стаціонарах (табл. 1), що певною мірою можна пов'язати з особливостями вибору стаціонару пацієнтками цих стаціонарів.

За період госпіталізації до акушерського стаціонару із загального числа опитаних були госпіталізовані до відділення /палати реанімації та інтенсивної терапії 6,8% породіль, 5,1% новонароджених, 44,0% були виконані різного роду оперативні втручання. До переведення до реанімації та інтенсивної терапії як породіль, так і новонароджених частіше вдавалися в потужних стаціонарах у порівнянні зі стаціонарами середньої потужності (породіль $7,7 \pm 0,8\%$ та $4,7 \pm 1,2\%$, $r_{п-ш} < 0,05$; новонароджених $5,8 \pm 0,7\%$ проти та $2,7 \pm 0,9\%$, $r_{п-ш} < 0,01$), що пояснюється наявністю в потужних стаціонарах відповідних умов. Водночас до оперативних втручань вірогідно частіше вдавалися в стаціонарах середньої потужності, ніж у малопотужних та потужних акушерських стаціонарах ($55,9 \pm 2,8\%$ проти $45,0 \pm 3,3\%$ та $41,1 \pm 1,4\%$; $r_{п-г} < 0,05$, $r_{п-ш} < 0,01$

відповідно). До можливих причин формування такої ситуації можна віднести, з одного боку, обмеженість умов, необхідних для здійснення оперативних втручань у малопотужних стаціонарах, з іншого – певне нехтування в стаці-

онарах середньої потужності сучасними перинатальними технологіями, які передбачають мінімізацію будь-яких втручань у процес розродження.

Таблиця 1

**Середня вага новонароджених у стаціонарах різної потужності
(за даними анкетного опитування породіль)**

Потужність акушерського стаціонару	Середня маса тіла $X \pm \sigma$	Мінімальне значення	Максимальне значення	2500г та менше		2000г та менше	
				абс.	$P \pm m, \%$	абс.	$P \pm m, \%$
малопотужні	3327±553	1500	5000	14	6,3±1,6	2	0,9±0,6
середньої потужності	3402±460	1950	5100	10	3,1±1,0	1	0,3±0,3
потужні	3370±476	1300	5000	44	3,6±0,5	10	0,8±0,3
всього	3369±479	1300	5100	68	3,9±0,5	13	0,7±0,2

Інтегральним показником якості пологової стаціонарної допомоги, з точки зору респондентів, є показник задоволеності медичним обслуговуванням і доглядом в цілому, який достовірно не розрізнявся по стаціонарах різної потужності – середній бал задоволеності за 4-бальною шкалою становив 3,86 балла (табл. 2). В цілому повністю задоволеними медичним обслуговуванням виявилися 86,4±0,8% опитаних, ще 12,5±0,8% – також скоріше задоволені, ніж незадоволен. Негативну оцінку дали тільки 12 (0,7±0,2%) респондентів. Породілля стан свого здоров'я та здоров'я новонароджених дітей при виписці зі стаціонару оцінювали досить високо (3,71±0,01 та 3,75±0,01 балів відповідно). Як незадовільний або не зовсім задовільний стан свого здоров'я оцінили 19 (1,1±0,2%) осіб, здоров'я дітей - 13 (0,7±0,2%) осіб від загального числа опитаних). Істотних відмінностей в оцінках свого здоров'я та здоров'я новонароджених породіллями, що народжували в стаціонарах різної потужності, практично не виявлено. Лише в стаціонарах середньої потужності стан свого здоров'я на момент виписки оцінили дещо вище, ніж в потужних стаціонарах (частка незадоволених 0,3±0,1% та 1,4±0,3% відповідно; $p_{II-III} < 0,01$).

Існують дані, які свідчать, що пацієнти в процесі опитування дають завищені оцінки задоволеності медичною допомогою [9]. Основною причиною цього є відчуття залежності від медичного персоналу при проведенні опитування в медичному закладі. Однак при аналізі відповідей на непрямі питання, пов'язані із задо-

воленістю ЯМД, вимальовується менш райдушна картина.

На питання, чи отримана допомога в пологовому стаціонарі відповідала очікуванням, відповіли 46,7% із загального числа опитаних. Серед них 14,5% вважають, що отримана акушерська допомога була нижчою за очікувану (табл.3). Найменше тих, чий очікування виявилися вищими за реальність, було серед породіль, що народжували дитину у стаціонарах середньої потужності (7,6±2,4% проти 22,0±3,8% в малопотужних та 14,5±1,2% в потужних стаціонарах; $p_{II-I} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$). Звичайно задоволеність медичною допомогою проявляється в тому, що пацієнт готовий порекомендувати своїм родичам, друзям, знайомим звернутися до того медичного закладу, де він сам отримував допомогу. Відповіли на питання, чи рекомендували б ви при необхідності звернутися у родопомічний заклад, де ви народжували дитину, відповіло 98%. Серед загального числа тих, хто відповів на поставлене питання, майже третина породіль (31,8±1,1%) не порекомендувала б той стаціонар, де у них приймали пологи. Найбільше таких пацієнток серед тих, хто народжував у потужних стаціонарах (34,2±1,4 проти 25,8±3,0% в малопотужних і 26,7±2,8% в потужних стаціонарах; $p_{III} < 0,05$ та $p_{II-I} < 0,05$ відповідно). Виявлені відмінності між стаціонарами різної потужності можна певною мірою пояснити недосконалістю діючих в Україні штатних нормативів, коли чисельність медичного персоналу визначається потужністю пологового стаціонару, вираженою в кількості ліжок, і не враховує кількість прийнятих пологів

та їх складність (Наказ МОЗ України від 23.02.2000 року N 33 «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я»). Однак загалом оцінки відповідності отриманої акушерської допомоги очікуванням та готовність рекомендувати відповідний пологовий стаціонар

іншим людям свідчать про те, що проблем з якістю медичного обслуговування і, відповідно, з задоволеністю нею у пацієнтів у пологових стаціонарах достатньо багато, незважаючи на вжиті останнім часом заходи щодо покращення якості акушерської допомоги.

Таблиця 2

Загальні оцінки стану здоров'я породіль, новонароджених та задоволеності ЯМД в акушерських стаціонарах різної потужності на момент виписки зі стаціонару

Показники	Акушерські стаціонари							
	в цілому		малопотужні		середньої потужності		потужні	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Загальна задоволеність ЯМД</i>	n=1754		n=222		n=322		n=1210	
Повністю задоволені	1516	86,4	194	87,4	277	86,0	1046	86,4
Скоріше задоволені	219	12,5	24	10,8	45	14,0	149	12,3
Незадоволені	12	0,7	4	1,8	0	0	8	0,7
Не визначилися	7	0,4	0	0	0	0	7	0,6
Середній бал	3,86±0,009		3,86±0,03		3,86±0,02		3,86±0,01	
<i>Стан здоров'я жінки на момент виписки</i>	1754		222		322		1210	
Добрий	1315	75,0	155	69,8	260	80,8	901	74,5
Задовільний	380	21,7	62	27,9	59	18,3	259	21,4
Незадовільний та не зовсім задовільний	19	1,1	1	0,5	1	0,3 p _{II-III} <0,01	17	1,4
Не визначилися	40	2,2	4	1,8	20	0,60	33	2,7
Середній бал	3,71±0,01		3,64±0,04*		3,79±0,03		3,71±0,02	
<i>Стан здоров'я новонародженого на момент виписки</i>	1754		222		322		222	
Добрий	1386	79,0	161	72,5	268	83,3	958	79,2
Задовільний	311	17,7	54	24,3	52	16,1	205	16,9
Не задовільний та не зовсім задовільний	13	0,7	3	1,4	1	0,3	9	0,8
Не визначилися	44	2,6	4	1,8	1	0,3	38	3,1
Середній бал	3,75±0,01		3,66±0,05*		3,82±0,02		3,76±0,02	

Примітки: I – малопотужні, II – середньої потужності, III – потужні стаціонари

Як свідчать дані проведеного дослідження, загальна оцінка ЯМД роділлям/породіллям формується під впливом комплексу чинників, які включають задоволеність і роботою медичного персоналу ($r=0,48$; $p<0,001$), і організацією медичного обслуговування ($r=0,47$; $p<0,001$), і побутовими умовами ($r=0,47$; $p<0,001$), а також

задоволеність інформаційною підтримкою, яку надає медичний персонал, до, під час і після пологів ($r=0,29\pm 0,39$; $p<0,001$) (рис.1). Сумарний вплив всіх цих факторів на задоволеність ЯМД складає 34,9% (коефіцієнт множинної кореляції $R=0,59$; $F=75,8$; $p<0,001$; коефіцієнт детермінації – 0,349).

Відповідність отриманої акушерської допомоги очікуванням та готовність рекомендувати використаний акушерський стаціонар

Тип акушерського стаціонару	Отримана акушерська допомога				Звертання до стаціонару, де отримана допомога		
	кількість відповідей	відповідає очікуванням	вища за очікування	нижча за очікування	кількість відповідей	рекомендується	не рекомендується
малопотужні	118	73,7±4,8	4,2±1,8	22,0±3,8	217	74,2±3,0	25,8±3,0
середньої потужності	158	91,1±2,3	1,3±0,9	7,6±2,4 p _{I-II} <0,05	318	73,3±2,8	26,7±2,8
потужні	544	84,0±1,6	1,1±0,4	14,9±1,5 p _{I-II} <0,05	1185	65,8±1,4	34,2±1,4 p _{I-II} <0,05 p _{I-II} <0,05
всього	820	83,8±1,3	1,7±0,5	14,5±1,2	1719	68,2±1,1	31,8±1,1

Детальний аналіз окремих компонентів акушерської стаціонарної допомоги, які впливають на задоволеність пацієнтів ЯМД, показав, що майже всі опитані (98,8-99,9 %) в усіх типах стаціонарів, незалежно від їх потужності, підкреслюють високу важливість всіх складових і оцінюють їх дуже високими балами - 3,96÷ 3,99 (табл.4).

Звертає на себе увагу, що значущість інформаційних компонентів, пов'язаних із пологами (про стан здоров'я породіллі та новонародженого до і під час пологів; про процедури, обстеження, медикаменти при підготовці до пологів, їх корисність, можливі побічні дії; про поведінку під час пологів; про можливі оперативні втручання, їх ускладнення та наслідки; про правила поведінки безпосередньо після пологів та контактування з новонародженим; рекомендації після виписки зі стаціонару) була оцінена респондентами дуже високо (3,96÷ 3,99 балів за 4-бальною шкалою), що пояснюється величезним значенням для жінки народження і розвитку здорової дитини. Право пацієнтів на інформацію сьогодні є одним із важливих міжнародно визнаних прав [2]. і гарантовано законодавством України. Права громадян України щодо отримання достовірної та своєчасної медичної інформації про стан свого здоров'я і медичної допомоги, що надається, включаючи дані про існуючі і можливі фактори ризику та їх ступінь, визначені Законом України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» [5]. Обізнаність пацієнта, у свою чергу, сприяє формуванню партнерських відносин з лікарем, що підвищує ефективність (якість) медичної допомоги.

При оцінці рівня задоволеності породіль реалізацією зазначених компонентів ЯМД у стаціонарах встановлено певне зменшення загальних оцінок до 3,80÷3,89 бала порівняно з важливістю (3,96÷3,99). Більш високий рівень задоволеності деякими інформаційними факторами. Перші три рангових місця посіли задоволеність інформацією про стан здоров'я новонародженого до і під час пологів, наданням рекомендацій після виписки зі стаціонару та інформацією про правила поведінки безпосередньо після пологів і контактування з новонародженим. Найнижчий рівень задоволеності (11-е місце, середній бал 3,80±0,01) - умовами перебування в стаціонарі.

При порівнянні характеристик задоволеності роділь/породіль, які обслуговувалися в акушерських стаціонарах різної потужності, окремими компонентами ЯМД виявлені різноспрямовані тенденції. Установлено, що оцінки низки параметрів не залежать від потужності стаціонару, зокрема, оцінка діяльності медичного персоналу; забезпечення інформацією про стан здоров'я новонародженого до і під час пологів, про правила поведінки безпосередньо після пологів та контактування з новонародженим; надання рекомендацій після виписки зі стаціонару. Водночас у потужних стаціонарах встановлено незначно, але вірогідно більш високі рівні задоволеності такими факторами як: організація медичного обслуговування порівняно з обома типами менш потужних стаціонарів (3,86±0,01 проти 3,77±0,03 та 3,81±0,02; p_{I-III}<0,05 та p_{II-III}<0,01 відповідно), комфортність умов перебування в стаціонарі порівняно з малопотужними стаціонарами (3,83±0,01 проти 3,69±0,04; p_{I-III}<0,01), організація оперативних втручань та надання інформації

ції про поводження під час пологів порівняно зі стаціонарами середньої потужності ($3,91 \pm 0,01$ та $3,87 \pm 0,01$ проти $3,78 \pm 0,03$ та $3,77 \pm 0,02$; $pI-III < 0,01$). Рівень задоволеності деякими інформаційними компонентами (наданням інформації про стан здоров'я родиллі до і під час пологів,

про процедури, обстеження, медикаменти при підготовці до пологів, про можливі оперативні втручання, їх ускладнення та наслідки) вірогідно нижче в стаціонарах середньої потужності у порівнянні зі стаціонарами інших типів ($pI-III < 0,05$, $pII-III < 0,05$).

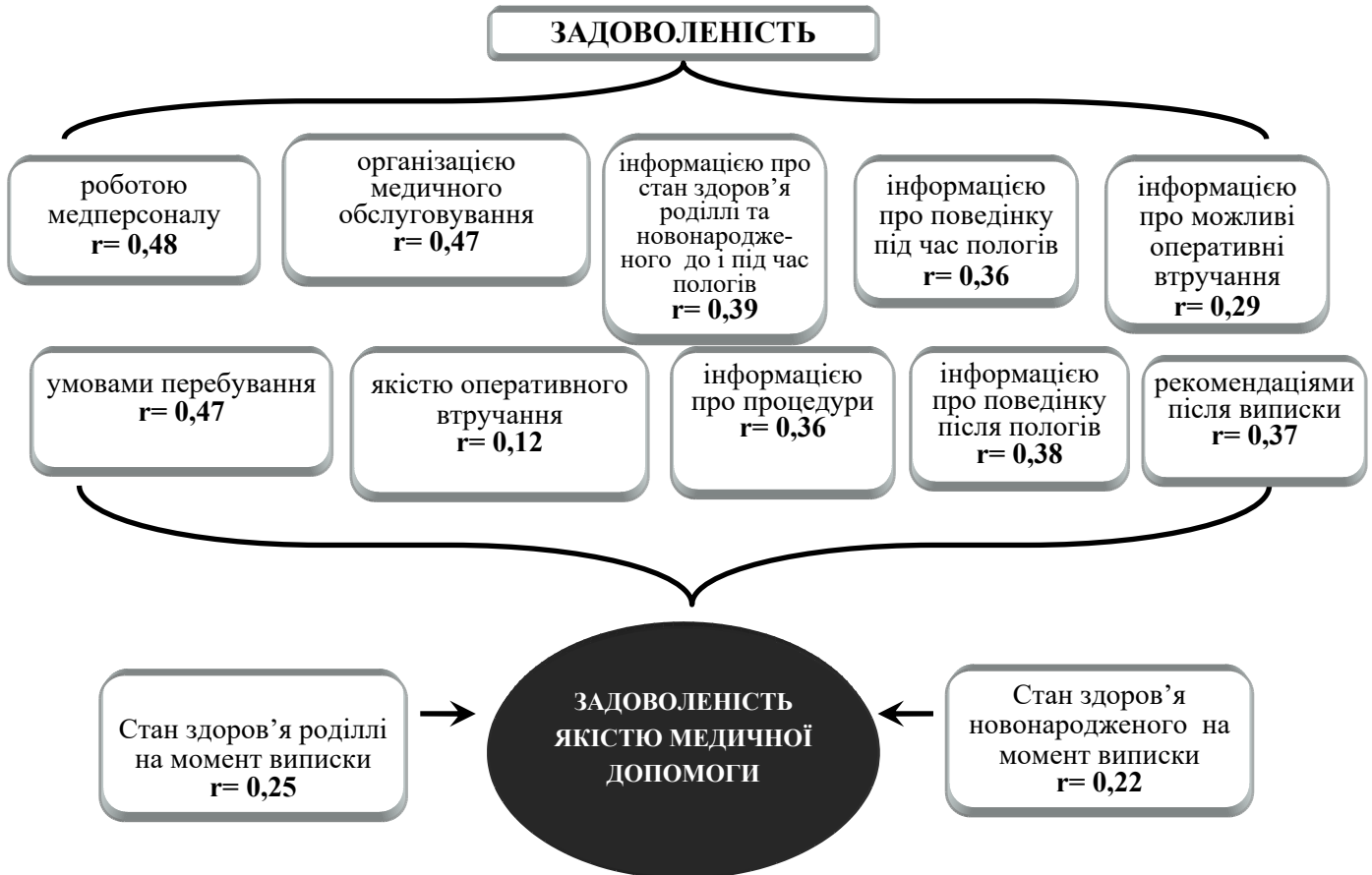


Рис.1. Вплив різних факторів на загальну задоволеність пацієнтів якістю медичної допомоги в акушерському стаціонарі (r - коефіцієнти кореляції Пірсона, $p < 0,001$)

Примітка: всі коефіцієнти кореляції достовірні ($p < 0,001$)

На питання про причини незадоволеності організацією медичного обслуговування відповіло значно більше респондентів, ніж тих, які заявили про своє незадоволення цією компонентою, – 93 (5,3%) особи, у той час як незадоволених організацією медичного обслуговування була 21 (1,2%) особа, що ще раз підтверджує завищеність оцінок задоволеності у відповідь на прямо поставлені питання. Рівень

незадоволеності в малопотужних стаціонарах майже в 5 разів перевищує такий у стаціонарах більшої потужності ($18,0 \pm 2,6\%$ проти $3,7 \pm 1,1$ в стаціонарах середньої потужності та $3,4 \pm 0,5$ в потужних стаціонарах; $pI-II < 0,01$; $pI-III < 0,01$). Серед основних причин незадоволення – непередбачені витрати на медикаменти та інструментарій ($2,6 \pm 0,4$ на 100 опитаних, або 48% від загального числа незадоволених) і часта відсут-

ність персоналу на робочому місці ($2,6 \pm 0,4$ на 100 опитаних, або 16,1% від числа незадоволених). Частота невдоволення окремими організаційними складовими практично по всіх позиціях має тенденцію до збільшення у малопотужних стаціонарах, але через невелику кількість відпо-

відей набуває вірогідних відмінностей лише стосовно витрат пацієнтів на медикаменти та інструментарій ($10,4 \pm 2,0$ на 100 опитаних проти $2,5 \pm 0,9\%$ та $1,2 \pm 0,3\%$ в більш потужних стаціонарах; $pI-II < 0,001$, $pI-III < 0,001$ відповідно).

Таблиця 4

Результати опитування пацієнток акушерських стаціонарів щодо важливості окремих складових стаціонарної акушерської допомоги та задоволеності ними

Складові (компоненти)	Абс. (n)	Важливість						в Абс (n)	Задоволеність				
		дуже важливо, %	важливо, %	маловажливо, %	неважливо, %	середній бал $M \pm m$	ранг		повністю задоволені, %	скоріше задоволені, %	незадоволені, %	середній бал $M \pm m$	ранг
Діяльність медичного персоналу	1754	99,0	0,9	0,1	0	$3,99 \pm 0,003$	1-7	1754	84,9	14,1	1,0	$3,84 \pm 0,01$	8
Організація медичного обслуговування	1748	99,0	0,9	0,1	0	$3,99 \pm 0,003$	1-7	1748	84,9	13,9	1,2	$3,83 \pm 0,01$	9
Організація показаних оперативних втручань	774	98,1	1,0	0,9	0	$3,97 \pm 0,007$	10	774	88,4	10,6	1,0	$3,87 \pm 0,01$	4
Умови перебування в стаціонарі	1752	98,9	0,9	0,2	0	$3,98 \pm 0,003$	8-9	1752	82,5	15,5	2,0	$3,80 \pm 0,01$	11
Надання інформації про стан здоров'я породіллі до і під час пологів	1754	99,0	0,7	0,3	0	$3,99 \pm 0,003$	1-7	1754	86,8	12,4	0,8	$3,86 \pm 0,009$	5-6
Надання інформації про стан здоров'я новонародженого до і під час пологів	1754	99,5	0,3	0,2	0	$3,99 \pm 0,002$	1-7	1754	89,7	9,4	0,9	$3,89 \pm 0,008$	1-2
Надання інформації про процедури, обстеження, медикаменти при підготовці до пологів	1753	98,8	1,0	0,2	0	$3,99 \pm 0,003$	1-7	1753	84,8	13,2	2,0	$3,82 \pm 0,01$	10
Надання інформації про поведінку під час пологів	1754	98,6	0,9	0,5	0	$3,98 \pm 0,004$	8-9	1754	86,6	11,9	1,5	$3,85 \pm 0,01$	7
Надання інформації про можливі оперативні втручання, їх ускладнення та наслідки	1746	97,3	1,5	1,2	0	$3,96 \pm 0,006$	11	1746	87,5	11,4	1,1	$3,86 \pm 0,009$	5-6
Надання інформації про правила поведінки безпосередньо після пологів, контактування з новонародженим	1753	99,4	0,5	0,1	0	$3,99 \pm 0,002$	1-7	1753	89,5	9,4	1,1	$3,88 \pm 0,009$	3
Надання рекомендацій після виписки зі стаціонару	1749	99,5	0,2	0,3	0	$3,99 \pm 0,003$	1-7	1749	89,5	9,5	1,0	$3,89 \pm 0,009$	1-2

Сьогодні в рамках доказового менеджменту накопичуються фактичні дані про те, що ЯМД у стаціонарах тісно пов'язана з кількістю втручань, що проводяться, та із забезпеченням цих втручань відповідним ефективним матеріально-технічним обладнанням і кваліфікованим персоналом [6]. Досягти таких умов можна лише при концентрації інтенсивної допомоги із застосуванням сучасних технологій у потужних стаціонарних закладах. Для того, щоб з'ясувати, як ставляться породіллі до перспективи концентрації родопомічної допомоги, респондентів спитали, де вони хотіли б народжувати: 1) в родопомічних закладах, розташованих поблизу від місця проживання, незалежно від їх оснащення і укомплектованості персоналом; 2) у добре оснащеному й укомплектованому персоналом пологовому будинку незалежно від його відстані від місця проживання; 3) в добре оснащеному й укомплектованому персоналом пологовому від

діленні багатопрофільної лікарні, де може бути надана вся необхідна допомога матері і дитині навіть при наявності в них ускладнень і захворювань, незалежно від її відстані від місця проживання. Переважна більшість, незалежно від потужності стаціонару, де вони народжували, обрала перший варіант 93,7÷99,1% (рис.2). Така позиція породіль, яка не співпадає з сучасними уявленнями про необхідні умови для забезпечення якісної і безпечної родопомочі, пояснюється як недостатньою поінформованістю населення із зазначених питань, так і передусім незадовільною організацією роботи швидкої медичної допомоги щодо доставки роділлі до необхідного пологового стаціонару. Роділлі, віддаючи перевагу близько розташованому пологовому стаціонару незалежно від його оснащення й укомплектованості, хочуть мати певні гарантії, що їм буде надана професійна, можливо і недостатньо якісна медична допомога.

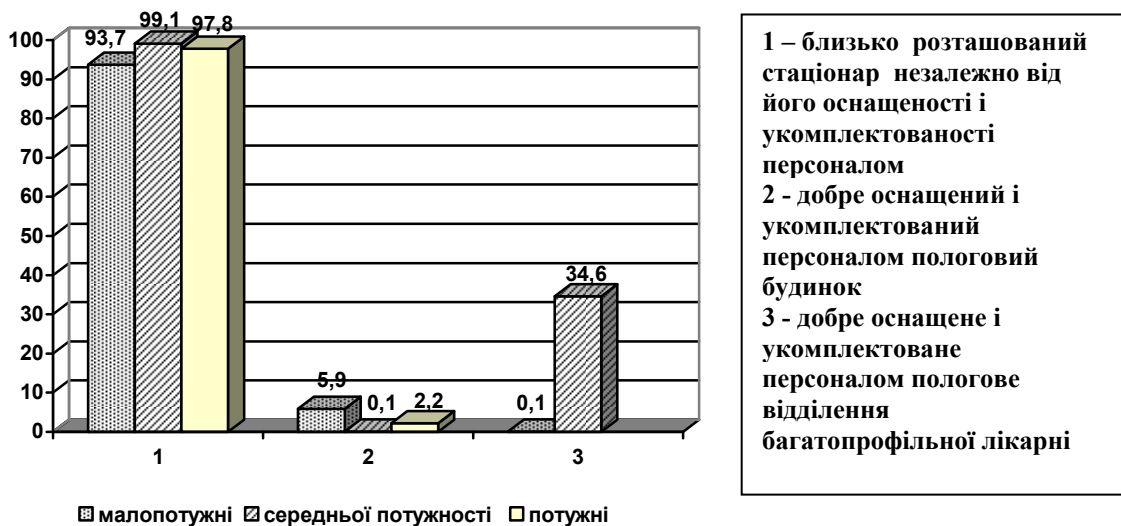


Рис. 2. Переважне місце проведення пологів жінок, що народжували у стаціонарах різної потужності

ВИСНОВКИ

Соціологічне дослідження задоволеності пацієнтів медичним обслуговуванням в акушерських стаціонарах показало, що:

1. Загальна оцінка ЯМД роділлям/породіллям у пологових стаціонарах формується під впливом комплексу чинників, які включають якість роботи медичного персоналу ($r=0,48$; $p<0,001$), організацію медичного обслуговування ($r=0,47$; $p<0,001$), умови перебування в стаціонарі ($r=0,47$; $p<0,001$), якість інформаційної підтримки, яку надає медичний персонал, до, під час і після пологів ($r=0,29\div0,39$; $p<0,001$). Сумарний вплив всіх цих факторів на задоволеність ЯМД складає 34,9% (коефіцієнт множинної кореляції

$R=0,59$; $F=75,8$; $p<0,001$; коефіцієнт детермінації – 0,349).

2. Всі ці складові оцінюються роділлям/породіллям незалежно від потужності стаціонару як важливі і дуже важливі компоненти медичної допомоги. Такої думки додержуються 99,7-99,9 % пацієнтів.

3. Ступінь загальної задоволеності породіль медичною допомогою високий: 86,4% повністю задоволені, 12,% задоволені, середній бал за 4-бальною шкалою становить $3,86\pm0,009$. Високо оцінюється і задоволеність окремими компонентами стаціонарного обслуговування: в межах 3,80÷3,89 балів. Однак є підстави вважати такі оцінки завищеними, про що свідчить те, що

4,5±1,2% оцінили рівень отриманої допомоги як нижчий за очікуваний, а 31,8±1,1% не готові рекомендувати стаціонар, в якому народжували, іншим особам.

4. При порівнянні задоволеності медичною допомогою пацієнтів акушерських стаціонарів різної потужності виявлені певні протиріччя. Загальний показник задоволеності не виявив розбіжностей і складав 3,86 бала для всіх типів стаціонарів. При оцінці задоволеності окремими компонентами медичного обслуговування встановлені певні, хоч і невеликі, але вірогідні, переваги потужних стаціонарів: перш за все, порівняно з малопотужними стосовно організації медичного обслуговування, комфортності умов перебування в стаціонарі, організації оперативних втручань та надання інформації про поведінку під час пологів. Рівень незадоволеності організацією медичного обслуговування в малопотужних стаціонарах майже у 5 разів перевищує такий у стаціонарах більшої потужності (18,0 ± 2,6% проти 3,7±1,1 в стаціонарах середньої

потужності та 3,4±0,5 в потужних стаціонарах; $pI-II < 0,01$; $pI-III < 0,01$). Серед основних причин незадоволення - непередбачені витрати на медикаменти та інструментарій (2,6±0,4 на 100 опитаних, або 48% від загального числа незадоволених) і часта відсутність персоналу на робочому місці (2,6±0,4 на 100 опитаних, або 16,1% від числа незадоволених). Водночас частка осіб, не готових рекомендувати потужні стаціонари для госпіталізації, більша, ніж у стаціонарах меншої потужності (34,2±1,4 проти 25,8±3,0 та 26,7±2,8; $pI < 0,05$), що може пояснюватися більш високим рівнем очікувань, пов'язаних у пацієнтів з цими стаціонарами.

5. Роділлі віддають перевагу для проведення пологів близько розташованим медичним закладам (99,7-99,9 % опитаних в закладах різної потужності) без врахування рівня їх оснащення та укомплектованості персоналом, що є в основному похідною реакцією на незадовільну систему організації доставки роділь до родопомічного закладу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антипова С.И. Изучение мнения населения об оказании медицинской помощи в Беларуси / С.И. Антипова, Е.В. Горячева // Мед. новости. – 2005. - № 2. – С. 54–56.

2. Европейская хартия прав пациентов (Рим, 2002 р.) // Права пациента – права человека в системе здравоохранения и медицине: сб. междунар. документов / Сост. В. В. Глуховский. – К.: Сфера, 2004. – 216 с.

3. Ефименко, С.А. Социальные аспекты взаимоотношений врача и пациента / С.А. Ефименко // Социология медицины. – 2006. - № 1. – С. 9–14.

4. Нагорна А. М. Проблема якості в охороні здоров'я / А. М. Нагорна, А. В. Степаненко, А. М. Морозов. – Кам'янець–Подільський: Абетка–НОВА, 2002. – 384 с.

5. Основи законодавства України про охорону

здоров'я: закон України Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua>

6. Реформа больниц в новой Европе / Ж. Фигерас, М. Макки, Э. Моссиалос / пер. с англ. – М.: Весь Мир, 2002. – 320 с.

7. Решетников, А.В. Медико-социологический подход к исследованию качества медицинской помощи / А.В. Решетников, Л.М. Астафьев // Социология медицины. – 2005. - № 1 (6). – С. 32–38.

8. Роль социологических опросов в оценке качества медицинской помощи в стационаре / В.К. Юрьев, Ю. А. Еременко, И. В. Ковалёв [и др.] // Развитие стационарной помощи в период реформы здравоохранения в России: материалы 3-й Рос. науч. – практ. конф. – М., 1996. – С. 222 – 223.

9. Руководство по управлению качеством. – Россия, США: «Макцентр. Изд – во», 2000. – 88 с.



УДК 355.415.6:356.33:614.2:355.5(477)

**В.О. Волошин,
Г.І. Тітов***

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ВЗАЄМОДІЇ МЕДИЧНОЇ СЛУЖБИ СБ УКРАЇНИ З ІНШИМИ ВІЙСЬКОВИМИ ТА ВІДОМЧИМИ ФОРМУВАННЯМИ МЕДИЧНОЇ СЛУЖБИ В УКРАЇНІ В УМОВАХ ПОВСЯКДЕННОЇ ГОТОВНОСТІ

*Національна академія Служби безпеки України
Військово-медичне управління Служби безпеки України*
м. Київ*

Ключові слова: медична служба
СБ України, організація, взаємодія
Key words: medical duty of Security
service of Ukraine, organization,
cooperation

Резюме. В работе изучено и проанализировано состояние взаимодействия медицинской службы СБ Украины с медицинскими службами других министерств и ведомств в современных условиях. Полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях мирного времени данное взаимодействие реализуется с учетом их основных организационных аспектов функционирования в условиях единого медицинского пространства Украины.

Summary. In the work the state of co-operation of medical service of Security service of Ukraine with medical service of other ministries and departments in modern conditions was studied and analyzed. Obtained findings testify that in peaceful conditions this co-operation is realized taking into account their basic organizational aspects of functioning in the conditions of a single medical space of Ukraine.

Виконання державної програми України „Здоров’я нації” покладає на систему охорони здоров’я держави низку актуальних завдань, направлених на профілактику, ефективне лікування і проведення вичерпних реабілітаційних заходів, найбільш результативна реалізація яких можлива лише за умов ефективного функціонування єдиного медичного простору. Це покладає на медичні служби силових міністерств та відомств потребу у налагодженні взаємодії між собою і загальнодержавною системою охорони здоров’я, яка б забезпечувала послідовність і наступність надання медичної допомоги військовослужбовцям (ВС) у відповідності до затверджених стандартів [1 - 4].

З урахуванням реалізації концепції єдиного медичного простору, системне медичне забезпечення особового складу Служби безпеки України (СБ України) здійснюється закладами охорони здоров’я СБ за комбінованим принципом: закритої системи її надання на рівні амбулаторно-поліклінічної допомоги з використанням цехово-дільничного принципу роботи та впровадженням стаціонарозамісних технологій (85,0% звернень) і відкритої на рівні спеціалізованої, висококваліфікованої допомоги (в т.ч. стаціонарного етапу її надання) в закладах охорони здоров’я Міністерства охорони здоров’я України (МОЗ Укра-

їни), Міністерства оборони України (МО України) та інших (15,0% звернень) [10].

На сьогодні у науковій літературі відсутні інформаційні джерела щодо сучасного стану взаємодії між медичною службою СБ України із закладами охорони здоров’я МОЗ України, інших військових та відомчих формувань медичної служби в умовах повсякденної готовності.

Мета роботи – вивчити і оцінити сучасний стан взаємодії медичних підрозділів СБ України із закладами охорони здоров’я МОЗ України, іншими військовими та відомчими медичними службами в умовах повсякденної готовності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводили із використанням соціально-гігієнічних методів: системного аналізу, безпосереднього спостереження, документального обліку [9].

Матеріалами дослідження були звітна документація медичної служби СБ України, законодавчі й інші нормативно-правові документи, що регламентують організацію медико-санітарного забезпечення військовослужбовців СБ України.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведеного вивчення звітної документації військово-медичних підрозділів СБ

України, системного аналізу законодавчих та інших нормативно-правових документів свідчать [5-8], що організацію їх взаємодії з іншими закладами охорони здоров'я в Україні в умовах повсякденної готовності необхідно розглядати системно з трьох позицій, а саме:

1. Організація взаємодії військово-медичної служби (ВМС) СБ України із закладами охорони здоров'я МОЗ та АМН України.

2. Організація взаємодії військово-медичної служби СБ України із закладами охорони здоров'я інших військових формувань.

3. Організація взаємодії військово-медичної служби СБ України із закладами охорони здоров'я інших міністерств та відомств України.

Встановлено, що в сучасних умовах направлення ВС до закладів охорони здоров'я МОЗ та АМН України військово-медичними підрозділами здійснюється у випадках:

- відсутності в штатному розкладі закладів охорони здоров'я СБ України відповідних фахівців (при необхідності проведення спеціалізованої й висококваліфікованої допомоги) та необхідної матеріально-технічної бази для проведення обстеження і лікування ВС відповідно до затверджених стандартів;

- необхідності у стаціонарному лікуванні ВС регіональних органів СБ України;

- необхідності вирішення відповідних питань медичної евакуації на етапах її проведення при проведенні спеціальних заходів під час антитерористичних операцій і заходів (в т.ч. навчальних);

- надзвичайних ситуацій мирного часу.

Необхідно зазначити, що відповідно до Конституції України, ВС, як і інші громадяни України, мають право на отримання безоплатної медичної допомоги в закладах охорони здоров'я МОЗ України. З урахуванням зазначеного, відповідно до вказівки МОЗ України від 20.03.2002 р. № 03.03.-58/283, надання медичних послуг ВС СБ України закладами охорони здоров'я МОЗ України здійснюється на безоплатній основі.

Враховуючи, що майже 15% звернень за медичною допомогою ВС СБ України реалізуються у закладах охорони здоров'я МОЗ і АМН України, організація ефективної взаємодії між ВМС СБ України та закладами охорони здоров'я АМН і МОЗ України повинна бути одним з основних питань організаційної роботи керівного

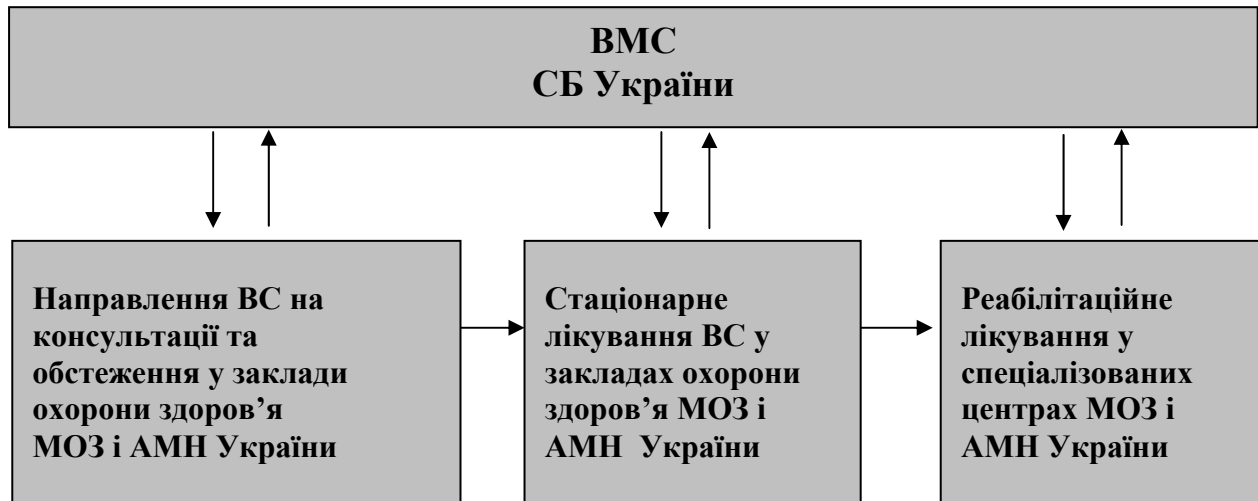
складу ВМС СБ України. Питанням організації цієї взаємодії необхідно приділяти неослабну увагу, оскільки це є одним із важливих напрямків реалізації концепції єдиного медичного простору України.

Доведення змісту організації цієї взаємодії до кожного лікаря-фахівця ВМС СБ України дозволить не тільки підвищити якість надання спеціалізованої медичної допомоги (в т.ч. стаціонарного етапу), а і у разі виникнення необхідності організувати надання висококваліфікованої та високотехнологічної медичної допомоги у відповідності до сучасних стандартів.

Виходячи з існуючої потреби, нами розроблена та впроваджена уніфікована інтегральна функціонально-організаційна модель взаємодії між ВМС СБ України та закладами охорони здоров'я МОЗ України, що може застосовуватися закладами охорони здоров'я СБ України на всіх адміністративних територіях України, а також медичними службами інших військових і відомчих формувань за умов її відповідної адаптації (рис.).

Впровадження запропонованої функціонально-організаційної моделі дозволяє системно організувати надання медико-санітарної допомоги ВС СБ України відповідно до діючих стандартів та забезпечити ефективне управління цим процесом через використання наявної нормативно-правової бази, з відображенням результатів проведених медичних заходів у особистих медичних книжках кожного ВС для її наступного аналізу та узагальнення, а також для проведення відповідного системного зворотного контролю за наданням медичної допомоги на її спланованих етапах.

Організацію взаємодії між ВМС СБ України із закладами охорони здоров'я військових формувань (Міністерства оборони України (МО України), Служби зовнішньої розвідки України (СЗР України), Головного Управління державної охорони України (УДО України), Державного комітету у справах охорони державного кордону України (Держкомкордон України) необхідно розглядати з позиції саме того, що кожна структура має своє бюджетне фінансування, яке формується через складання проекту кошторису з фактичними потребами розрахунків на медико-санітарну допомогу та затверджується кошторисом наявного фінансування в межах виділених асигнувань, регламентованих Законом України „Про Державний бюджет України ...” на відповідний рік для кожної структури окремо.



Уніфікована інтегральна функціонально-організаційна модель взаємодії між ВМС СБ України і закладами охорони здоров'я МОЗ України в межах єдиного медичного простору

Необхідно зазначити, що відповідними відомчими наказами по кожній ВМС та відомчих системах охорони здоров'я суворо регламентовано категорії осіб, які перебувають на медичному обліку. Так, наприклад, у СБ України наказом від 08.10.2007 р. № 718 „Про затвердження Інструкції про порядок медичного забезпечення в Службі безпеки України” визначені певні категорії осіб, які перебувають на медичному обліку. Однак медичне забезпечення осіб із числа інших військових структур не є порушенням наявної нормативно-правової бази у випадку оформлення договорів на надання медичних послуг, що здійснюється згідно з „Порядком надання медичної допомоги у військово-медичних закладах і взаєморозрахунків за неї між військовими формуваннями”, затвердженим Постановою КМ України від 18.10.1999 р. № 1923.

З урахуванням того, що військово-медичне управління (ВМУ) СЗР України, ВМУ Держкомкордону України, медичний підрозділ УДО України були сформовані при реорганізації спецслужби колишнього СРСР, вони мають по суті єдину організаційно-управлінську структуру.

Так, ВМУ СЗР України створено на базі військово-медичної служби (ВМС) колишнього Головного управління розвідки СБ України (м. Київ). Наприклад, у м. Києві співробітники СЗР проходять лікування за направленням відповідного зразка в закладах охорони здоров'я ВМС СБ України, а з регіональних підрозділів СЗР – у медичних підрозділах регіональних органів СБ України на договірних умовах в межах діючого законодавства.

В сучасних умовах така ж взаємодія здійснюється між ВМС УДО і СБ України.

У зв'язку з відсутністю санаторно-курортно-реабілітаційної бази у СЗР та УДО України для лікування, медичної реабілітації і відпочинку особового складу цих військових структур використовується наявна санаторно-курортна база СБ України у відповідності до діючих нормативно-правових актів.

На момент проголошення незалежності України в серпні 1991 р. на її території дислокувався Західний Прикордонний округ (ЗПО) КДБ СРСР. Відповідно до п. 2 Постанови КМ України від 02.01.1992 р. № 3 „Питання Державного комітету у справах охорони державного кордону України” правонаступником Управління ЗПО КДБ СРСР було визнано Держкомкордон України. На виконання Указу Президії ВР України від 30.08.1991 р. № 1464-ХІІ „Про підпорядкування Україні прикордонних військ, що дислокуються на її території” на баланс Держкомкордону було передано певну лікувальну базу Прикордонних військ колишнього КДБ СРСР: медичні підрозділи загонів, госпіталі (м. Київ, м. Львів, м. Одеса), будинки відпочинку „Аркадія” (м. Одеса), „Прикордонник” (с.м.т. Лівадія, АР Крим), дитячий оздоровчий табір „Прибережний” (м. Євпаторія) і всі медичні служби прикордонних загонів, які функціонують і сьогодні. З урахуванням міцної і оснащеної лікувальної бази, особовий склад Держкомкордону і ветерани ЗПО й інших прикордонних округів колишнього КДБ СРСР, які є громадянами України, обслуговуються існуючою медичною базою цієї організації.

Нами встановлено, що на сьогодні існує необхідність більш широкого налагодження

взаємодії ВМС СБ України із медичними підрозділами МО України в умовах повсякденної готовності. Необхідність цього зумовлена, по-перше, доцільністю проведення сучасних спільних перспективних науково-практичних розробок у сфері військової медицини, по-друге, вирішенням відповідних завдань у межах конструктивної взаємодії під час виконання спеціальних операцій і заходів, в т.ч. антитерористичного характеру.

Потреба в організації взаємодії між ВМС СБ України із закладами охорони здоров'я інших міністерств та відомств (Міністерства Внутрішніх справ України, Міністерства надзвичайних ситуацій України та Міністерства транспорту та зв'язку) зумовлена, в основному, необхідністю виконання спільних спеціальних завдань у межах вирішення питань організації медичного забезпечення за умов надзвичайних ситуацій техногенного, природного і соціально-політичного характеру.

Дані проведеного дослідження дозволяють констатувати, що в сучасних умовах стан наявної взаємодії медичних підрозділів СБ України із закладами охорони здоров'я інших військових та відомчих формувань медичної служби в умовах повсякденної готовності проводиться відповідно до їх основних організаційних аспектів функціонування. Однак, з урахуванням нових загроз та викликів у сфері глобальної, регіональної та на-

ціональної безпеки виникає необхідність щодо удосконалення нормативно-правової бази, яка забезпечить більш дієве функціонування окремих підсистем єдиного медичного простору України з урахуванням стратегічного планування.

ВИСНОВКИ

1. Проведене вивчення питань взаємодії військово-медичної служби СБ України з медичними службами інших міністерств та відомств дозволило оцінити сучасний стан їх взаємодії.

2. Встановлено, що наявна взаємодія медичних підрозділів СБ України із закладами охорони здоров'я інших військових та відомчих формувань медичної служби в умовах повсякденної готовності проводиться з урахуванням їх основних організаційних аспектів функціонування.

3. Доведено, що вирішення проблеми організації взаємодії військово-медичної служби СБ України з медичними службами інших міністерств та відомств необхідно здійснювати через удосконалення нормативно-правової бази України, що забезпечить більш дієве функціонування окремих підсистем системи охорони здоров'я України в межах єдиного медичного простору не тільки в умовах постійної готовності, а і при виникненні надзвичайних ситуацій техногенного, природного і соціально-політичного характеру.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Варус В.І. Стратегія превентивної медицини в охороні професійного здоров'я військовослужбовців Збройних сил України у XXI сторіччі / В.І. Варус // Наука і оборона. – 2001. - №2. – С. 20-23.

2. Військово-медична підготовка / М.І. Бадюк, В.П. Токарчук, В.В. Солярик [та ін.]. – К.: „МП Леся”, 2007. – 484 с.

3. Волик О.М. Динаміка показників здоров'я військовослужбовців Збройних Сил України кадрового складу за даними щорічної статистичної звітності / О.М. Волик // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я. – 2002. – №3. – С. 15-17.

4. Концепція професійного здоров'я військовослужбовців у Програмі будівництва та розвитку Збройних сил України / Білий В.Я., Шохін О.О., Вовкодав М.М. [та ін.] // Наука і оборона. – 2000. – №3. – С. 22-26.

5. Питання Державного комітету у справах охорони державного кордону України [Електронний ресурс]: постанова Кабінету Міністрів України від 02.01.1992 р. № 3. – Електрон. дан. (1 файл). – 2008. – Режим доступу: www.kmu.gov.ua. – назва з екрана.

6. Порядок надання медичної допомоги у військово-медичних закладах і взаєморозрахунків за неї

між військовими формуваннями [Електронний ресурс]: постанова Кабінету Міністрів України від 18.10.1999 р. № 1923. – Електрон. дан. (1 файл). – 2008. – Режим доступу: www.kmu.gov.ua. – назва з екрана.

7. Про затвердження Інструкції про порядок медичного забезпечення в Службі безпеки України [Електронний ресурс]: наказ СБ України від 8 жовтня 2007 р. № 718. – Електрон. дан. (1 файл). – 2008. – Режим доступу: www.sbu.gov.ua. – назва з екрана.

8. Про підпорядкування Україні прикордонних військ, що дислокуються на її території [Електронний ресурс]: указ Президії ВР України від 30.08.1991 р. № 1464-ХІІ. – Електрон. дан. (1 файл). – 2008. – Режим доступу: zakon.rada.gov.ua. – назва з екрана.

9. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / під. ред. Ю.В. Вороненка, В.Ф. Москаленка. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 680 с.

10. Тітов Г.І. Наукове обґрунтування оптимізації системи профілактики інвалідизуючих захворювань у військовослужбовців Служби безпеки України : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.02.03 „Соціальна медицина” / Г.І. Тітов. – К., 2008. – 20с.

УДК 614.2: 616-036.8

Л.В. Крячкова

АНАЛІЗ ІСНУЮЧИХ ПІДХОДІВ ДО ОЦІНКИ РЕЗУЛЬТАТІВ ДІЯЛЬНОСТІ СИСТЕМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра соціальної медицини, організації та управління охороною здоров'я
(зав. – д. мед. наук, проф. В.М. Лехан)

Ключові слова: оцінка діяльності системи охорони здоров'я, результативність, ефективність, показники ефективності
Key words: performance measurement for health system, effectiveness, efficiency, performance indicators

Резюме. В статті описані підходи к оцелке результалов діяльнослі сислемы здравоохранения, отражено значение этого процесса для улучшения здоровья населения. Определено, что для оценки деятельности системы здравоохранения Украины целесообразно использовать модифицированную методику ВОЗ.

Summary. The article describes approaches to performance measurement for health system improvement. It was determined that for performance measurement of Ukrainian health system it is advisable to use a modified WHO technique.

Протягом останнього десятиріччя різні країни та міжнародні організації стурбовані проблемою оцінки результатів діяльності систем охорони здоров'я, тому що на цю галузь припадає значна частина національних витрат і від неї великою мірою залежить збереження та зміцнення здоров'я населення.

Проте вимірювання і оцінка результативності систем охорони здоров'я є складним завданням, через її розгалужені цілі, організаційні та інформаційні особливості. Ці складнощі зумовлюють наявність великої кількості підходів та концепцій розв'язання даної проблеми. Розробка та/або адаптація системи збалансованих показників, що дозволяють комплексно оцінити діяльність національної системи охорони здоров'я, набуває великої актуальності через можливість їх використання для моніторингу впровадження організаційних перетворень у сфері медичного обслуговування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження передбачало вивчення існуючих підходів та наявного досвіду щодо оцінки результатів діяльності систем охорони здоров'я, аналіз їх відповідності сучасним вимогам та можливостям українського інформаційного забезпечення з метою визначення методики для оцінки результативності системи охорони здоров'я України.

Для вирішення поставлених завдань проведено пошук літературних джерел з використанням електронної системи PubMed, проаналізовано тенденції розвитку наукових досліджень та досвід різних країн.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінка діяльності системи охорони здоров'я (англ. «performance measurement for health

system»), що також має інтерпретацію як оцінка результативності, ефективності) базується на принципах, що були започатковані у доповіді Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) про стан систем охорони здоров'я у світі (2000 р.) [2]. Ця публікація викликала підвищення інтересу з боку науковців та практиків до даної проблеми та можливостей її розв'язання (табл.).

Порівняльна оцінка діяльності систем охорони здоров'я проводилася ВООЗ за прогресом у досягненні фундаментальних цілей: поліпшення стану здоров'я населення (як відносно рівня, так і в забезпеченні соціальної справедливості); дотримання принципу справедливості при розподілі фінансових ресурсів із забезпеченням захисту від фінансового ризику; підвищення чутливості системи до очікувань населення у питаннях, не пов'язаних зі здоров'ям. Проект індикаторів охорони здоров'я Організації економічного співробітництва та розвитку (ОЕСД) базується на аналогічних цілях, але принципово відрізняється більш деталізованою оцінкою доступності та якості медичної допомоги [5, 6].

На основі методологічних принципів підходу ВООЗ незалежним інститутом соціальної політики Російської Федерації було запропоновано власну систему оцінки ефективності. Основна її відмінність – наявність додаткового показника структурної ефективності, що зумовлено серйозними структурними диспропорціями в охороні здоров'я [3].

У роботах Peter C. Smith та співавторів [7] виділено шість аспектів оцінки діяльності систем охорони здоров'я. Показники, що зазначені у методиці ВООЗ, набувають тут певної трансформації: рівень здоров'я пропонується характеризувати ще і показниками запобіжної смертності; масштаби нерівності в стані здоров'я

(індивідуальні результати) – показниками якості життя; ступінь чутливості системи і масштаби нерівності доповнюються оцінкою задоволеності пацієнтів медичним обслуговуванням. Справед-

ливість розподілу тягаря фінансування охорони здоров'я відбивається у показниках об'єктивності. Перелік показників доповнюється оцінкою клінічної якості та адекватності лікування [7].

Вибіркові дослідження оцінки діяльності систем охорони здоров'я

Дослідження	Аспекти оцінки	Критерії/індикатори	Автор/рік/ посилання
Порівняльна оцінка діяльності систем охорони здоров'я (ОЗ)	Цілі: поліпшення стану здоров'я населення; дотримання принципу справедливості при розподілі фінансових ресурсів; підвищення чутливості системи до очікувань населення у питаннях не пов'язаних зі здоров'ям.	Рівень здоров'я, масштаби нерівності в стані здоров'я, ступінь чутливості системи і масштаби нерівності відносно чутливості та справедливості розподілу тягаря фінансування охорони здоров'я.	Доповідь ВООЗ про стан охорони здоров'я у світі, 2000 р. [2].
Проект індикаторів охорони здоров'я	Цілі: поліпшення здоров'я, доступності медичної допомоги; зменшення фінансових витрат населення.	Безпека пацієнтів, якість психіатричної, профілактичної та первинної медико-санітарної допомоги, якість ведення цукрового діабету і серцево-судинних захворювань.	Організація економічного співробітництва та розвитку (OECD), 2001 – 2002 рр. [6].
Оцінка ефективності територіальних систем ОЗ Росії	Цілі: поліпшення здоров'я населення; справедливість у розподілі тягаря фінансування, чутливість, ефективність використання ресурсів	Показники здоров'я населення, чутливості ОЗ щодо громадських очікувань, справедливості розподілу тягаря фінансування, структурної ефективності.	Незалежний інститут соціальної політики Росії, 2007 р. [3].
Аналіз оцінки діяльності системи охорони здоров'я	Аспекти: громадське здоров'я; індивідуальні результати здоров'я; клінічна якість та адекватність лікування; відповідність системи ОЗ громадським очікуванням; об'єктивність; продуктивність (ефективність)	Середня тривалість життя; запобіжна смертність; якість життя; оцінки задоволеності пацієнтів; рівень доступності; граничні витрати; продуктивність праці; оцінка рентабельності і розподілу ресурсів	Peter C. Smith та співав., 2008р., 2009 р. [7].
Моніторинг та оцінка ефективності системи ОЗ Казахстану	Ціль: поліпшення стану здоров'я населення	Основний індикатор – очікувана тривалість життя; цільові – смертність від окремих хвороб, дитяча та материнська смертність	Асатова А.Б., 2009 р. [1].

Широко розповсюджені у різних країнах (Австралія, Англія, Голландія, Канада, Казахстан, Киргизія, США, Росія, Фінляндія та ін.) різні аспекти оцінки охорони здоров'я [1, 3-8]. Але вимірювання діяльності найчастіше проводиться за показниками процесу і результату на муніципальному та відомчому рівнях або на рівні лікувального закладу. Комплексна оцінка результативності системи в багатьох країнах, включаючи й Україну, не проводиться, передусім через відсутність наукового обґрунтування уніфікованої системи оцінки та недостатнє інформаційне забезпечення.

Недостатньо ретельна розробка системи оцінки може призвести до серйозних помилок при використанні їх у роботі або плануванні політики

охорони здоров'я. Хоча деякі індикатори можуть надати цінну інформацію, вони також мають ряд обмежень для використання. Поганий показник може бути гіршим, ніж його відсутність! [8].

ПІДСУМОК

Необхідне наукове обґрунтування методики оцінки результатів діяльності системи охорони здоров'я, яка б корелювала з визнаними міжнародними підходами та інтегрувалася у державну систему звітності. Найбільш доцільно для аналізу результативності системи охорони здоров'я України використовувати підходи ВООЗ з певними модифікаціями, доповненнями та уточненнями, виходячи з можливостей та потреб національної системи охорони здоров'я.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Асатова А.Б. Теоретико-методологические и организационные основы системы мониторинга и оценки деятельности системы, органов и организаций здравоохранения : автореф. дис. на соискание учен.

степени докт. мед. наук : спец. 14.00.33 «общественное здоровье и здравоохранение». – Казахстан: Семей, 2009.- 36 с.

2. Доклад о состоянии здравоохранения в мире 2000 г. Системы здравоохранения: улучшение деятельности. – ВОЗ: 2000. – 232 с.

3. Методика оценки эффективности функционирования территориальных систем здравоохранения в Российской Федерации / Шишкин С.В., Єрмаков С.П., Какорина Е.П. [и др.]. – М., 2007. – 64с.

4. Bowen S., PhD and Sara A. Kreindler, DPhil Indicator Madness: A Cautionary Reflection on the Use of Indicators in Healthcare La folie des indicateurs : Rйflexion sur l'utilisation des indicateurs dans les services de santй // Healthc Policy. - 2008.- N 3(4).- P. 41 - 48.

5. Conceptual frameworks for health systems performance: a quest for effectiveness, quality, and improvement / Arah O. A., Klazinga N. S., Delnoij D.M. [et al.] // Inter. J. Quality Health Care .- 2003. - Vol. 15, No. 5. - P. 377 - 398.

6. Measuring up improving health system performance in OECD countries organisation for economic co-operation and development. – Paris: OECD Publications Service, 2002. – 347 p.

7. Performance measurement for health system improvement experiences, challenges and prospects series: health economics, policy and management / ed. by Peter C. Smith, Elias Mossialos, Elias Mossialos. – London: European Observatory on Health Systems and Policies, 2009.- 748 p.

8. Smith P. C. Оценка эффективности реформирования системы здравоохранения: опыт, проблемы и перспективы: Справочный документ / Peter C. Smith, Elias Mossialos и Irene Paranicolas . - Европейское региональное бюро ВОЗ: Копенгаген, 2008.- 24 с.



УДК 612(092) НЕРУШ П.О.

ПРОФЕСОР НЕРУШ ПЕТРО ОПАНАСОВИЧ (до 70-річчя з дня народження)

3 червня виповнилось 70 років професору кафедри фізіології Дніпропетровської державної медичної академії, доктору медичних наук Петру Опанасовичу Нерушу.

Петро Опанасович народився на Чернігівщині в сім'ї робітників. Незважаючи на тяжкі повоєнні роки (сім'я залишилася без батька, який загинув на фронтах Великої Вітчизняної війни), юнаком володіла жага до знань та мрія в майбутньому займатися лікарською діяльністю. Після закінчення з відзнакою Київського медичного училища №2 ім. П.І. Гаврося П.О.Неруш вступив до Дніпропетровського медичного інституту. Ще зі студентської лави він зацікавився науковою роботою та став активним членом студентського наукового гуртка кафедри фармакології. Після закінчення в 1966 році з відзнакою ДМІ на цій же кафедрі розпочалася трудова діяльність Петра Опанасовича, де він пройшов шлях від старшого лаборанта до професора, доктора медичних наук. На формування П.О.Неруша як викладача та науковця великий вплив мали філософські погляди, педагогічна майстерність, життєвий досвід та наукові ідеї таких надзвичайних особистостей, як професори Г.О.Батрак, С.І.Хрустальов, О.Т.Зленко.

Під керівництвом професора Г.О.Батрака в 1972 році П.О.Неруш виконав кандидатську дисертацію, присвячену порівняльній характеристиці біоелектричної активності і енергетичного обміну різних відділів кори головного мозку і таламуса за умов наркозу. Ним було встановлено, що ступінь порушення реактивності окремих структур ЦНС залежить від їх еволюційного розвитку.

Особлива сторінка життя П.О.Неруша – робота викладачем-консультантом з фармакології при медичному факультеті Камагуейського уні-



верситету Республіки Куба. Досягненням П.О.Неруша було заснування нової кафедри фармакології цього університету, створення її навчально-методичної бази, підготовка науково-педагогічних працівників, організація експериментальної лабораторії.

У 1977 році П.О.Неруш почав роботу над докторською дисертацією, тема якої була присвячена ролі нейромедіаторних амінокислот у механізмах неврологічних станів та їх корекції. Ідея даної дисертаційної роботи була підтримана вчителями Петра Опанасовича – чл.-кор.

АМН СРСР Раєвським К.С. та професором В.О. Краузом. Докторська дисертація П.О.Неруша була блискуче захищена в 1991 році в спеціалізованій раді Інституту фармакології і токсикології АМН СРСР (м. Москва).

У роботі була показана роль системи медіаторних амінокислот (аспарагінової, глютамінової, ГАМК, гліцину, таурину) в інтегративній діяльності ЦНС (пам'ять, умовно-рефлекторні реакції, уроджена спонтанна поведінкова активність) за умов експериментального неврозу. Дослідженнями П.О.Неруша було встановлено, що стан психічної дезадаптації супроводжується порушенням фосфоліпідних фракцій і, в першу чергу, арахідонової та лінолевої кислот. П.О.Нерушем у докторській дисертації була висловлена гіпотеза про стратегію фармакокорекції невротичних порушень психотропними засобами анксиогенної дезінгібуючої дії, що активують мнестичні функції мозку шляхом нормалізації балансу нейромедіаторних амінокислот.

Висока ерудиція та професіоналізм, організаторський та педагогічний талант, широкий світогляд і творча натхненність, наукові ідеї та методичні нароби дали можливість Петру Опанасовичу очолити кафедру нормальної фізіології (1993-2008 рр.). Наукові ідеї П.О. Неруша, що становлять один з актуальних напрямків фізіології – розкриття компенсаторних можли-

востей ЦНС за умов екстремальних станів – були відображені у 5 кандидатських та 2 докторських дисертаціях. П.О.Неруш автор більш ніж 250 наукових праць, у тому числі одного відкриття, 4 винаходів та 2 монографій.

П.О.Неруша відрізняє талант педагога і організатора. Він володіє високою ерудицією та витонченою лекторською майстерністю, плідно працює над розробкою і впровадженням новітніх навчальних технологій вищої медичної освіти. П.О.Неруш зробив певний внесок у вирішення проблем інтеграції навчального процесу, оптимізації самостійної, аудиторної та позааудиторної роботи студентів, індивідуалізації навчання. П.О.Неруш завжди приділяє значну увагу удосконаленню навчально-методичної, наукової та гуманітарно-виховної роботи. Це знайшло свій розвиток і підтримку в 15 опублікованих науково-методичних роботах і доповідях, на спільних міжнародних конференціях ДДМА і

медичної школи Рочестерського університету США (1996 р.); на міжнародних наукових конференціях із сучасних проблем реформування вищої школи і підготовки фахівців у вищих медичних навчальних закладах України.

Професор П.О.Неруш постійно займається громадською діяльністю – він член правління Українського фізіологічного товариства та Українського товариства нейронаук, член комісії з медицини науково-методичної ради МОН України, редакційної ради «Фізіологічного журналу» та журналу «Медичні перспективи». Професор П.О.Неруш нагороджений знаками «Відмінник охорони здоров'я», «За відмінні успіхи у роботі», численними дипломами та міжнародними сертифікатами. Російською академією природничих наук П.О.Неруш нагороджений пам'ятною медаллю академіка П. Капіци та срібною – академіка І. Павлова за розвиток медицини і охорони здоров'я.

За дорученням колективу кафедри фізіології ДДМА – завідувач кафедри фізіології, доктор медичних наук О.Г.Родинський



УДК 614.253.1(092)

*В. М. Лехан,
Л. С. Семенова*

ПРОФЕСІЙНА ТА ГРОМАДСЬКА ДІЯЛЬНІСТЬ І. В. ЛЕШКО-ПОПЕЛЯ (до 150-річчя від дня народження)

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра соціальної медицини, організації та управління охороною здоров'я
(зав. – д. мед. н., проф. В. М. Лехан)*

У цьому році медична спільнота відзначає 150-річчя від дня народження Івана Васильовича Лешко-Попеля, катеринославського лікаря-гуманіста, громадського діяча, якого прозвали «другом бідних», «народним лікарем».

Незважаючи на великий інтерес, котрий представляла лікарська і громадська діяльність І. В. Лешко-Попеля, попри високу оцінку його сучасників, про чудового лікаря-гуманіста написано дуже мало.

Завданням цього дослідження є вивчити життя і діяльність видатного лікаря-гуманіста. Із архівних матеріалів стало відомо, що І. В. Лешко-Попель народився 5 вересня (за старим стилем) 1860р. у Рогачеві Могилевської губернії у сім'ї міщанина. Середню освіту він отримав у Могилевській гімназії. Закінчивши гімназійний курс у 1879р., І. В. Лешко-Попель поступив на природниче відділення фізико-математичного факультету Петербурзького університету, який у той час був центром природнонаукової думки в Росії. Під впливом революціонерів-демократів на чолі з Н. Г. Чернишевським університет відіграв велику роль у формуванні суспільно-прогресивної діяльності передової студентської молоді. У роки навчання І. В. Лешко-Попель мусив займатись репетиторством. Маючи дуже скромні кошти, він завжди допомагав товаришам матеріально. У 1883р. І. В. Лешко-Попель перейшов на 3 курс Військово-медичної академії. Приватні уроки скоротилися, весь час заповнювали заняття. Предмети були обширні, оцінювали суворо, але



І. В. Лешко-Попель цю суворість схвалював. «Помилюйте,- казав він,- доктору довіряють найдорожче- життя людини, які тут поблажки! Потрібні найточніші і повні знання». Будучи студентом старших курсів, І. В. Лешко-Попель приїжджав влітку додому, знаходив хворих по околицях міста, піклувався про них та допомагав їм. Його працьовитість та витримка вже тоді звертали на себе увагу. Маючи чудовий рівний характер, Іван Васильович до того ж славився щедрістю та добротою. Якось він лікував тяжкохвору жінку, надії на її одужання не було, це відчувала хвора і дуже хвилювалася. «Не себе шкода, а сина,- плакала вона,- хлопчику 9 років.

Що з ним буде?» Горе хворої зачепило І. В. Лешко-Попеля. Заспокоюючи її, він запитав, чи стало б їй легше, якби вона знала, що хлопчика буде пристроєно. Жінка відповіла ствердно. Тоді І. В. Лешко-Попель сказав: «Я візьму твого сина». Наступного ранку він привів хлопчика Костю до квартирної хазяйки і сказав: «Дарія Іванівна, ось вам ще нахлібник. Прийміть його, як мене». Утримання дитини він сплачував зі своєї стипендії.

12 листопада 1886р. І. В. Лешко-Попель отримав звання лікаря, а 30 листопада був зарахований молодшим лікарем 54-го резервного кадрового батальйону, дислокованого у Катеринославі. Солдати полюбили нового лікаря одразу за лагідне, уважне ставлення, настільки несхоже на те, яке проявляли до них багато його попередників. Траплялось, потай приходили до

нього на прийом вояки з інших, розташованих поблизу частин.

Оселився І.В. Лешко-Попель в маленькому будиночку на вулиці Тихій. Допомогу він надавав не лише військовим, але й цивільному населенню.

У дореволюційному Катеринославі медичне обслуговування було поставлено погано: до послуг багатіїв були десятки приватних лікарів, а робочому люду платити за відвідання лікаря було не під силу. Тому багато бідних людей йшло до І. В. Лешко-Попеля, котрий у будь-який час відправлявся за їх викликом, не існувало тоді віддаленого, закинутого кутка Катеринославу, куди б відмовився йти Іван Васильович. Він був одним із тих лікарів, котрі по-справжньому розуміли свій обов'язок перед народом, намагаючись полегшити його становище.

Тяжко захворіла дитина у молотобійця з землянці на крутому схилі Шандарської балки - місце проживання найбіднішого люду... «Піду за лікарем,- вирішив батько.- За яким?» «Та хто ж прийде сюди, окрім Івана Васильовича?». Це був лікар у кращому значенні цього слова, людина, у котрої благородство душі та високі ідеали юнацьких років не могла приспати сумна тліюча проза життя. Багатьох пацієнтів І.В. Лешко-Попель не тільки лікував безкоштовно, але й... часто-густо тихенько, щоб не образити хазяїв, залишав на столі рубль-два на ліки, оплачував у сусідній лавці наперед за молоко для знесиленого хлопця, вилікувати якого могло лише посилене харчування», писав дослідник його діяльності А.Г.Авчинніков. Нерідко після тяжкої і кропіткої праці лікар повертався від пацієнтів додому і завжди був готовий знову «плентатись в глибоку ніч, у зливу, знову туди, де без пам'яті лежав хворий». Одного разу вночі, в дощову погоду Іван Васильович із супроводжуючою його людиною прийшов до хворого, який проживав на околиці старого Катеринослава, на Козачій вулиці. Пацієнту терміново потрібен був лід. Але де бідняк міг дістати лід, ще й посеред ночі? «Ходімо!» - казав лікар провожатому, і обидва повернулися додому. Там, запаливши ліхтар і взявши відерце, Іван Васильович спустився в свій лідник, нарубав льоду і разом з бідняком відправився знову до хворого. Повертаючись після довгострокових поїздок, стомлений, не спавши декілька ночей, він одразу ж їхав до хворих. Він знав, що там чекала його бідність; і входячи до будинків, у яких неможливо було проживати, І.В. Лешко-Попель лікував не тільки фізично хворих... також втішав зневірених матерів.

Нерідко його, одного з кращих у тодішньому Катеринославі дитячих лікарів, звали і в заможні будинки, але його хворі були йому дорожчі, ніж те, що він отримував від заможних.

С 1888р. І.В. Лешко-Попель був у складі Катеринославського медичного товариства, заснованого 21 вересня 1874р., а з заснуванням у місті Петербурзької спілки взаємодопомоги був постійно одним із трьох судей честі. Катеринославське товариство лікарів відіграло велику роль у розвитку медицини, скликало з'їзди в губерніях, спеціальні комісії по вивченню туберкульозу, малярії і холери, розповсюджувало гігієнічні знання, наполягало на поліпшенні медичної допомоги бідному населенню міста. Дізнавшись, що медична спілка прийняла рішення встановити безкоштовні чергування лікарів у місті, Іван Васильович одним з перших взяв у цьому участь і завжди з великою акуратністю виконував обов'язки чергового лікаря. Він добре розумів, наскільки це потрібно бідноті. Бідних І. В. Лешко-Попель лікував безкоштовно, роблячи на рецептах помітки про продаж ліків зі знижками, часто він сам давав кошти на оплату ліків. Очевидець згадував, що працююча у нього жінка звернулася по лікарську допомогу до Івана Васильовича. Оплату за пораду й лікування лікар не взяв. А коли жінка відправилась до аптеки за ліками, Іван Васильович пішов туди за нею і заявив, що забув зробити помітку на рецепті для продажу ліків зі знижкою. Інший очевидець згадував, що як гонорар за 2-місячне лікування він взяв собі лише 5 рублів, витрачених на перевізника, решту повернув, і після цього лікував безкоштовно.

Прості люди поважали, любили лікаря, називали його - «наш лікар». Він не обмежувався лікуванням лише одного захворювання; душевне слово для нього було важливою складовою лікування.

Вже о сьомій ранку біля його будинку кучкувалися бідні пацієнти, він приймав їх перед виїздом на практику, повертався додому ближче до півночі дуже стомленим і вранці знову приймався за роботу. Так продовжувалось щодня цілими роками. На зауваження колег І. В. Лешко-Попель відповідав: «А як же інакше? Я- лікар!». Провівши цілу ніч біля ліжка хворого, повертаючись додому вранці, він казав: «Ах, який я радий! Один із хворих зовсім помирав. Повернув його!». А на питання про те, чи втомився він, відповідав: «Нічого, відісплюсь сьогодні». Але його вже кликали в інше місце, і так було щодня.

Багато інтелігентів дивилися на І. В. Лешко-Попеля з нерозумінням, знайомі казали: «Чуд-

ний!», «Оригінал!», «Чи можливо так працювати?». За весь час роботи в Катеринославі Іван Васильович жодного разу не скористувався заслуженим відпочинком. Коли йому радили відпочити, вказуючи на те, що інші відпочивають, він говорив: «Але інші, від'їжджаючи, передають своїх хворих колегам, а моїх хворих ніхто не візьме, нікому вони не потрібні». У будь-яку погоду, у будь-який час дня або ночі, здоровий чи хворий, І.В. Лешко-Попель виконував свій обов'язок, не думаючи ні про ім'я, ні про статок, ні про місце проживання потребуючого допомоги. Без малого 17 років він трудився в Катеринославі на полі народної медицини, оточений любов'ю і повагою простого люду. Доглядаючи інших, лікар-гуманіст мало думав про себе. Дуже захворівши, Іван Васильович продовжував ще протягом 2 днів їздити до тяжкохворої дитини, рятуючи яку, він отримав зараження крові. Коли хвороба примусила його злягти, Іван Васильович, посміхаючись, сказав: «Добре трохи полежати... відпочити, давно це збирався зробити, але ніяк не міг».

Місцеві газети 13 грудня 1903р. повідомили: «Відомий лікар І.В. Лешко-Попель серйозно захворів». Численні його пацієнти з найбільш важких прошарків міського населення в убогих речах оточили квартиру, де він проживав, піклуючись про його здоров'я. У той же день Івана Васильовича не стало. На багатьох заводах у той день робітники не пішли обідати і служили громадську панихиду. Катеринослав ніколи ще не

бачив такого натовпу, об'єднаного таким щирим, глибоким почуттям. Багато клопоту випало на долю поліції, стривоженої великим скупченням народу. Але популярність І. В. Лешко-Попеля була настільки велика, що місцева влада не сміла заперечити масового проведення. У газетах і журналах з'явилося багато статей, що передавали настрій жителів Катеринослава, котрі, як святиню, берегли у своєму серці легенду про прекрасного лікаря і його справи. Народний лікар був похований 15 грудня 1903р. в Новодівочому монастирі Катеринослава.

19 грудня 1903р. в Катеринославській Думі було піднято питання про увіковічення пам'яті Івана Васильовича. Було вирішено відкрити на околиці міста безкоштовну лікарню для бідного населення на честь його імені і виділити два ліжка у міській лікарні, у чоловічому і жіночому відділеннях, надавши їх потребуючим, незважаючи на національність людини. 27 грудня об'єднане засідання правління медичного товариства порушило клопотання про присвоєння одній з вулиць міста на тій самій околиці, де пройшло життя і діяльність лікаря-гуманіста, імені І.В. Лешко-Попеля. Клопотання було задоволено. Ця вулиця до цих пір носить його ім'я. Тут у наші дні пролягли нові південні квартали Дніпропетровська.

І.В.Лешко-Попель прожив коротке, але яскраве життя, все без залишку віддане людям. Його лікарська та громадська діяльність являють собою взірць однієї з кращих традицій вітчизняної медицини.

