

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2011 Том XVI №2

Науковий журнал Дніпропетровської державної медичної академії

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

Адреса редакції

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

Телефон/факс

(056) 370-96-38

Телефон

(0562) 31-22-78

E-mail

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

Засновник
Дніпропетровська державна медична академія

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

Видається згідно з постановою вченої ради
Дніпропетровської державної медичної академії
(протокол № 10 від 26.05.2011р.)

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 30.05.2011р.
Формат 60x84/8. Друк офсетний.
Папір офсетний.
Умовн. друк. арк 9,1
Зам. № 128 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

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2011 Том XVI № 2

Науковий журнал Дніпропетровської державної медичної академії

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

Святенко Т.В., Степаненко В.М. Педагогічні підходи у практиці викладання медичних дисциплін

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Дзяк Г.В., Васильєва Л.І., Сапожниченко Л.В., Калашникова О.С. Оцінка частоти призначення непрямих антикоагулянтів у хворих на гострий коронарний синдром з наявністю фібриляції передсердь неклапанного генезу та тромбоемболічних ускладнень в анамнезі та оптимізація цієї терапії у хворих середнього та високого ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень

Ханюков А.А., Писаревская О.В. Тактика медикаментозного лечения пациентов с системным атеросклерозом (хронической ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей) и сахарным диабетом

Дзяк Г.В., Дроздов А.Л., Кошелев О.С., Лозовик О.М. Поливитаминные препараты для парентерального питания (лекция для врачей и студентов)

Перцева Т.А., Перцева Н.О., Мищенко Н.А., Братусь Е.В. Новые возможности метаболической терапии у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа

Сиренко Ю.Н., Михеева К.В. Оценка показателей артериального давления у больных с синдромом обструктивного апноэ-гипопноэ сна и при его сочетании с ХОЗЛ

Завізіон В.Ф. Рак молочної залози: деякі погляди на стандарти медикаментозного лікування та пошук методів оптимізації терапії

Огоренко В.В. Возможности застосування психотерапії при онкопатології головного мозку на етапах діагностики і лікування в доопераційному періоді

Дитятковська Є.М. Темпи і характер динаміки рівня цитокінів під впливом АСІТ у хворих на поліноз

Македонський І.О., Піддубна О.П. Клінічні можливості систем з біологічним зворотним зв'язком у лікуванні нетримання сечі у дітей з екстрофією сечового міхура

Спіріна І.Д., Леонов С.Ф., Феденко Є.С. Особливості внутрішньої картини хвороби у хворих на коксартроз, які потребують ендопротезування, в залежності від вираженості больового синдрому

Любарєць Т.Ф., Антомонов М.Ю. Прогнозування перебігу мієлодиспластичного синдрому

Андрух П.Г. Загальна патоперсоналогія осіб з різними формами хімічної залежності

Соловьєва Е.А., Чурилов А.В., Козлов К.П. Ртуть в биосредах здоровых женщин различных возрастных групп репродуктивного периода

THEORETICAL MEDICINE

Sviatenko T.V., Stepanenko V.M. Pedagogic approaches in teaching of medical disciplines

CLINICAL MEDICINE

9 Dzyak G.V., Vasylieva L.I., Sapozhnicenko L.V., Kalashnikova O.S. Assessment of rate of indirect anticoagulants administration in patients with acute coronary syndrome with fibrillation of nonvalvular genesis and thromboembolic complications in anamnesis and therapy optimization in patients with moderate and high risk development of thromboembolic complications

15 Khanyukov A.A., Pysarevskaya O.V. Tactics of medicamentous therapy of patients with systemic atherosclerosis (chronic ischemic heart disease and atherosclerotic lesions of lower extremities arterias) and diabetes melitus

22 Dzyak G.V., Drozdov A.L., Koshelev O.S., Lozovik O.M. Polyvitamin agents for parenteral feeding (lecture for physicians and students)

30 Pertseva T.A., Pertseva N.O., Myshchenko N.A., Bratus Ye.V. New possibilities of metabolic therapy in patients with diabetes mellitus type I and II

37 Syrenko Yu.N., Mykheeva K.V. Arterial pressure evaluation in patients with obstructive apnoe-hypopnoe sleep syndrome and its combination with COPD

44 Zavizion V.F. Mammary gland cancer: some aspects of standards of medicamentous therapy and search for methods of therapy optimization

51 Ohorenko V.V. Possibilities of psychotherapy usage in oncologic pathology of the brain at the stages of treatment and diagnostics in preoperation period

54 Dytiatkovska Ye.M. The pace and character of dynamics of cytokines levels under the impact of ACIT in patients with polinosis

59 Makedonskyi I.O., Piddubna O.P. Clinical possibilities of systems with biologic feedback in treatment of urinary incontinence in children with urinary bladder extrophy

66 Spirina I.D., Leonov S.F., Fedenko Ye.S. Peculiarities of inner picture of disease in patients with coxarthrosis who need endoprothesing depending on pain syndrome manifestation

70 Lyubarets T.F., Antomonov M.Yu. Prognosis of myelodisplastic syndrome course

75 Andruk P.H. General pathopersonology of persons with various forms of chemical dependence

82 Solovyova Ye.A., Churylov A.V., Kozlov K.P. Mercury in biologic medium of healthy women of different age groups of reproductive period

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2011 Том XVI № 2

Науковий журнал Дніпропетровської державної медичної академії

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

Гончарова Г.С. Експресія bcl-2 та bax у гладком'язових пухлинах тіла матки

85

Honcharova H.S. Expression of bcl-2 and bax in case of smooth-muscular uterine tumors

Сінковська О.О. Визначення показників неспецифічної резистентності та біоценозу порожнини рота у дітей з целіакією

88

Sinkovska O.O. Defining of non-specific resistance and biocenosis findings of the oral cavity in children with celakia

Вичалковська Н.А. Стан біоценозу порожнини рота у дітей з генералізованим хронічним катаральним гінгівітом на тлі ДЦП під впливом фізіофармакотерапії в динаміці

93

Vychalkovska N.A. State of the oral cavity biocenosis in children with generalized chronic catarrhal gingivitis on the background of cerebral palsy under the impact of physiopharmacotherapy in dynamics

Перцева Т.О., Гашинова К.Ю., Віклієнко Ю.І. Рівень α 1-антитрипсину (ААТ) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)

98

Pertseva T.O., Hashynova K.Yu., Vikliyenko Yu.I. α 1-antitrypsin (AAT) level in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

Гаркавий С.С., Омельчук С.Т., Брюзгіна Т.С. Вивчення поведінки метил трет-бутилового ефіру (МТБЕ) у системі «грунт-грунтові води» як етап встановлення його гігієнічного нормативу в ґрунті

105

Harkavyi S.S., Omelchuk S.T., Bryuzhina T.S. Study of methyl-tret-butyl ether (MTBE) behavior in the system «soilground waters» as a stage of determining of its hygienic regulation in the ground

Загороднюк Ю.В., Омельчук С.Т., Загороднюк К.Ю., Василенко М.І. Закономірності утворення хлорорганічних сполук у процесах очищення та транспортування питної води (на прикладі водоочисних споруд міста Нікополь)

110

Zahorodnyuk Yu.V., Omelchuk S.T., Zahorodnyuk K.Yu., Vasylynenko M.I. Regularities of chlororganic compounds formation in the process of purification and transport of drinking water (by the example of water-purifying constructions of Nicopol)

Хоменко І.М. Гігієнічна оцінка радіоактивного забруднення продуктів харчування та стану й ефективності забезпечення населення радіоактивно забруднених територій чистими продуктами харчування

118

Khomenko I.M. Hygienic assessment of radioactive contamination of foods and state of efficiency of provision of population with clean foods

Дзигал Н.Д., Євтушенко В.В., Кондакова Л.Г., Єсін Г.П., Корнілов В.М., Івашченко Н.М., Гуржий М.В., Догадаєва І.І. Умови праці та онкологічна захворюваність працівників коксохімічного заводу

124

Dzyhal N.D., Yevtushenko V.V., Kondakova L.H., Yesin H.P., Kornilov V.M., Ivashchenko N.M., Hurzhyi M.V., Dohadayeva I.I. Working conditions and oncologic disease incidence in workers of coke-chemical plant

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

Іпатов А.В., Павлов В.О., Мороз С.М., Куш І.П. Основи оптимізації реабілітаційного процесу інвалідів з хронічними соматичними захворюваннями

132

Ipatov A.V., Pavlov V.O., Moroz S.M., Kushch I.P. Basis of rehabilitation process optimization of disabled with chronic somatic diseases

Лехан В.Н., Павленко М.В. Вплив сучасних методів фінансування лікарень на якість планового стаціонарного лікування пацієнтів хірургічного профілю

136

Lekhan V.N., Pavlenko M.V. Impact of modern methods of hospitals financing on quality of planned in-patient treatment of surgical profile patient

Іпатов А.В., Коробкін Ю.І., Дроздова І.В., Ханюкова І.Я. Інформаційна технологія аналізу інвалідності внаслідок артеріальної гіпертензії

140

Ipatov A.V., Korobkin Yu.I., Drozdova I.V., Khanyukova I.Ya. Information technology of analysis of disability caused by arterial hypertension

НАШІ ЮВІЛЯРИ

Професор Ю.К. Болбот
(до 60-річчя від дня народження)

145

Professor Yu.K. Bolbot
(to his 60-th birthday)

OUR HEROES OF THE DAY

УДК 61:378.147:608.1:614.253.4:37.035.1/.037

**Т.В. Святенко,
В.М. Степаненко**

ПЕДАГОГІЧНІ ПІДХОДИ У ПРАКТИЦІ ВИКЛАДАННЯ МЕДИЧНИХ ДИСЦИПЛІН

Дніпропетровська державна медична академія

Ключові слова: біоетика, медична етика, студент, виховання
Key words: bioethics, medical ethics, student, education

Резюме. В статті освещаются вопросы морально-этического воспитания в медицинских вузах. Формирование у студентов этических принципов должно стать стержнем профессионального и морального воспитания будущих врачей. Анализ результатов анонимного анкетирования младшекурсников, выпускников и интернов относительно вопросов врачебной этики выявил недостаточный уровень информированности будущих врачей о современном мировом состоянии этой проблемы, науке биоэтике и ее месте в системе медицинских и биологических наук. Анализ ответов респондентов позволяет авторам сделать вывод, что в медицинский вуз приходит молодежь, которая имеет моральные установки, адекватные профессии врача. В процессе обучения она приобретает специальные знания, но ее социализация происходит в условиях морального кризиса общества, и влиянию среды должно противостоять в полной мере морально-этическое воспитание.

Summary. In the article questions of morally-ethical education in medical high schools are taken up. Formation of ethical principles in students should become a core of professional and moral education of the future doctors. The analysis of results of anonymous questioning of junior students, graduates and interns concerning questions of medical ethics has revealed insufficient level of knowledge of the future doctors about a modern world condition of this problem, science of bioethics and its place in system of medical and biological sciences. The analysis of respondents' answers allows authors to draw a conclusion that the youth, entered high medical school has the moral orientations adequate to a trade of the doctor. In the course of training youth acquires special knowledge, but its socialization occurs in the conditions of moral crisis of society, and morally-ethical education should resist influence of the environment in full measure.

Як відомо, викладачі вищого навчального закладу у своїй роботі перш за все повинні керуватися головним принципом сучасної педагогіки – поєднання вимог до студента з дійсною повагою до його особистості. У практиці колективу ДДМА є чимало зразків саме таких взаємин вчителів з учнями. Сьогодні до вузу приходять сімнадцятирічні, і переважна більшість наших викладачів бачать свою задачу – укріпити віру студента у власні здібності та спроможність досягти бажаного. Творчий вплив педагога у змозі перетворювати на краще стиль життя його учнів – усім нам відомі такі приклади. Однак, щоб виховати психологічно здорову особистість, треба бути емоційно урівноваженим з позитивним мисленням, постійно в цьому напрямі працювати над собою і чітко уявляти, що в юнацькому віці людина часто має надто вразливе самолюбство, підвищену критичність і до себе, і до оточення, тому їй буває важко встановити взаємини з викладачами і ровесниками [4].

Мета освіти – формувати людину рівною часу, зробити її сучасною. Знаючий педагог без-

посередньо в ході занять при викладанні медичних дисциплін виховує у студентів такі необхідні для сучасного лікаря риси характеру, як готовність до конкуренції, активність, здатність долати труднощі, самовпевненість. Чимало сприяє цьому навчання в достатньо жорстких умовах Болонської системи: рейтингова оцінка знань, вимога проявляти активність на кожному поточному занятті, самостійне виконання завдань підвищеної складності та ін. [1]. На лекціях і на практичних заняттях у клініці викладачі-лікарі на практичних конкретних прикладах ставлення до хворого, на власних переконаннях, на прикладах видатних вчених – гуманістів навчають студентів лікарській етиці і моральності. Сьогодні соціалізація молоді відбувається на тлі моральної кризи українського суспільства, і навчально-виховний процес як головний педагогічний компонент соціалізації майбутнього медика повинен стати реальною вагою протидією негативному впливу середовища. Україні необхідні високоморальні особистості. Формування у студентів етичних засад є стрижнем професійного і морального виховання ме-

диків. Але вже декілька років лікарська етика не входить у число обов'язкових гуманітарних дисциплін і відповідальність за цей напрям навчально-виховного процесу покладається в першу чергу на клінічні, а також на теоретичні кафедри. Щоб дізнатися, як вирішується ця проблема, та думки самих майбутніх лікарів з цього приводу, нами сумісно з кафедрою гуманітарних наук і Радою студентів ДДМА було проведено анонімне анкетування другокурсників (n=40), шостикурсників (n=40) та інтернів (n=20). Опитуваним запропонували дві анкети. Перша містила питання про їх інформованість щодо міжнародного стану проблеми лікарської етики, про нову науку біоетику, часткою якої є лікарська етика [3]. Питання другої анкети з'ясовували особисте ставлення майбутніх лікарів до актуальних питань сучасної медичної етики. Результати анкетування відображені на рис. 1 і 2.

Дані, наведені на рис. 1 (опитування згідно з анкетною 1), показують низький рівень інформованості майбутніх лікарів щодо міжнародного стану вказаної проблеми. Тільки третина опитаних у кожній групі знає про існування науки біоетики (34%, 38%, 36%). Тільки п'ята частина у кожній групі знає головний принцип біоетики (22%, 20%, 21%). Більшості другокурсників, шостикурсників та інтернів невідомо, з яких частин складається біоетика (88%, 78%, 83%). Не знають вони також, що в 2009 році Всеукраїнським з'їздом лікарських організацій був прийнятий Етичний кодекс лікаря України (76%, 78%, 76%). Щодо знання майбутніми лікарями основних принципів та змісту лікарської етики результати опитування також незадовільні: 32% другокурсників дали відповіді, що вони їм невідомі або не зовсім відомі (у сумі 56%), на шостому курсі цей сумарний показник – 74%, а у інтернів становить 65%.

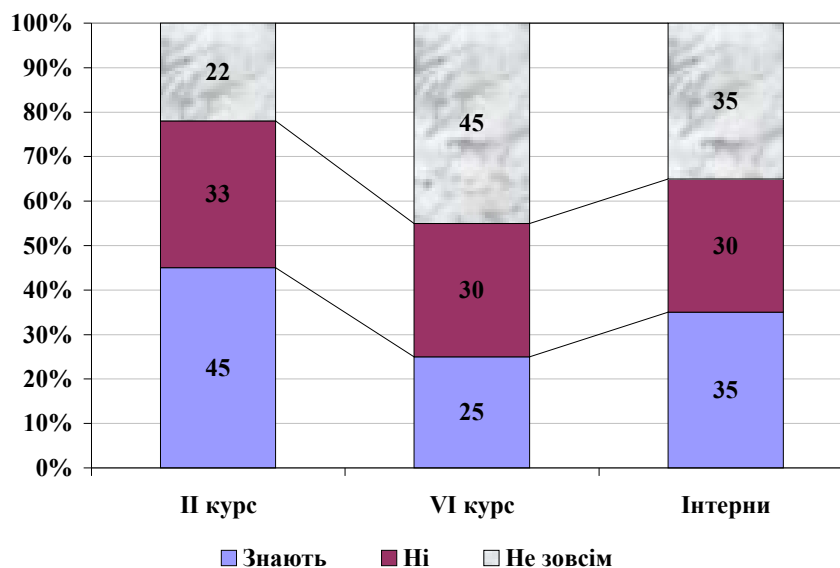


Рис. 1. Обізнаність опитаних щодо основних принципів і змісту лікарської етики і деонтології

Можна сказати – ці теоретичні положення не мають прямого відношення до практичної діяльності лікаря, але наука біоетика існує вже сорок років, викладається по всьому світі в університетах, проводяться міжнародні і національні конгреси, в тому числі і в Україні. Головний принцип нової науки – поєднання новітніх біотехнологій із загальнолюдськими цінностями, що дозволяє окреслити моральні кордони втручання людини у процес відродження життя. Видаються міжнародні підручники з біоетики та лікарської етики і українською

мовою [2]. Опанування лікарською етикою формує сучасне етичне мислення у студентів як майбутніх членів міжнародної медичної спільноти. Важлива думка самих студентів стосовно необхідності викладання лікарської етики і її впливу на професійний і кар'єрний зріст лікаря: молодшокурсники вважають, що лікарська етика сприяє (68%) або частково сприяє професійному та кар'єрному зростанню (16%). Сумарний показник – 84%. І тільки 16% заперечують позитивний вплив лікарської етики. У групі випускників кількість тих, хто впевнений у позитивному

впливі лікарської етики, знижується до 44%, і вже 34% вважають, що етика впливає тільки частково. Заперечують цей вплив 22%. Однак сумарний показник позитивного впливу залишається високим. Подібні результати отримані при опитуванні інтернів, з тією різницею, що сумарний показник позитивного впливу збільшився до 81%. Таким чином, можна констатувати – на думку більшості майбутніх лікарів, лікарська етика позитивно впливає на професійний і кар'єрний зріст. Незважаючи на це, тільки трохи більше половини опитаних (64% другокурсників, 60% випускників та 62% інтернів) вважають потрібним викладання лікарської етики і деонтології у медичних вузах, а

відповідно 36%, 40%, 38% не згодні з ними. Насторожує той факт, що відповіді майже на всі питання анкети 1 в трьох групах практично співпадають, це означає, що знання лікарської етики не накопичуються в процесі навчання. Відповіді свідчать також про брак базових теоретичних знань з означеної медичної дисципліни у зв'язку з відсутністю її обов'язкового викладання на молодших курсах кафедрою гуманітарних наук. Очевидно, що і в подальшому навчанні на клінічних та інших кафедрах недостатньо доводиться до свідомості майбутніх медиків велике значення професійної етики у їх практичній діяльності.

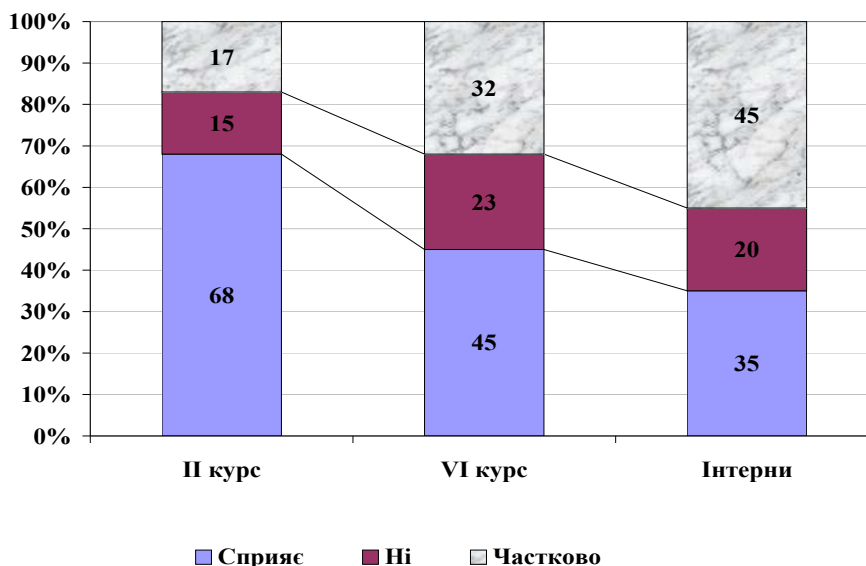


Рис. 2. Думка опитаних щодо сприяння лікарської етики професійному і кар'єрному росту лікаря

Дані опитування, згідно з анкетною 2, відображають моральність молоді, її етично-ціннісні орієнтири (рис.3). На питання, чи буде здоров'я хворого Вашою турботою, 98% другокурсників відповіли «так», «ні» сказали 2%. На жаль, на шостому курсі перший показник знижується більш ніж удвічі – тільки 46% випускників вважають здоров'я хворого своєю турботою, «ні» відповіли вже 38%, а 16% опитаних шостикурсників стверджують, що є більш значущі турботи, ніж здоров'я пацієнта. В інтернатурі відбувається перегляд особистих професійних моральних принципів, і кількість тих, хто вважає здоров'я хворого власною турботою, зростає до 72%, відсоток тих, хто заперечує цей принцип, знижується до 20%, а кількість опитаних, що мають більш значущі турботи, до 8%. Аналогічна тенденція спостерігається у відповідях і в

подальшому. На питання, чи можуть лікарі ставити інтереси інших вище інтересів хворого, 80% другокурсників сказали «ні», шостикурсники – 56%, інтерни – 3%. Припускають таку можливість з огляду на обставини 16% другокурсників, 30% шостикурсників, 23% інтернів. Осіб, що згодні ставити інтереси інших вище інтересів хворого, серед другокурсників лише 4%, шостикурсників – 14%, інтернів – 9%. При запитанні, чи є обов'язком лікаря збереження інформації щодо здоров'я своїх пацієнтів, другокурсники відповіли «так» у 88% випадків, шостикурсники – тільки у 4,25% інтерни – у 65%. Категорічно «ні» серед другокурсників не відповів ніхто, а у шостикурсників – 30%, інтернів – 15%. Аналізуючи наведені дані, можна зробити висновок, що більшість молоді, що йде до медичного вузу, має моральні установи, адекватні професії ліка-

ря. Опановуючи медичну освіту, вона набуває новітніх спеціальних знань, але її соціалізація, її доробка відбуваються у вкрай несприятливих умовах моральної та духовної кризи суспільства, розмивання моральних критеріїв і втрати духовних орієнтирів. Оточення створює агресивний

вплив на неокріплену душу молодої людини, і часто морально-етичне виховання «через професію» при викладанні медичних дисциплін буває недостатнім, щоб стати вагомою протидією впливу середовища.

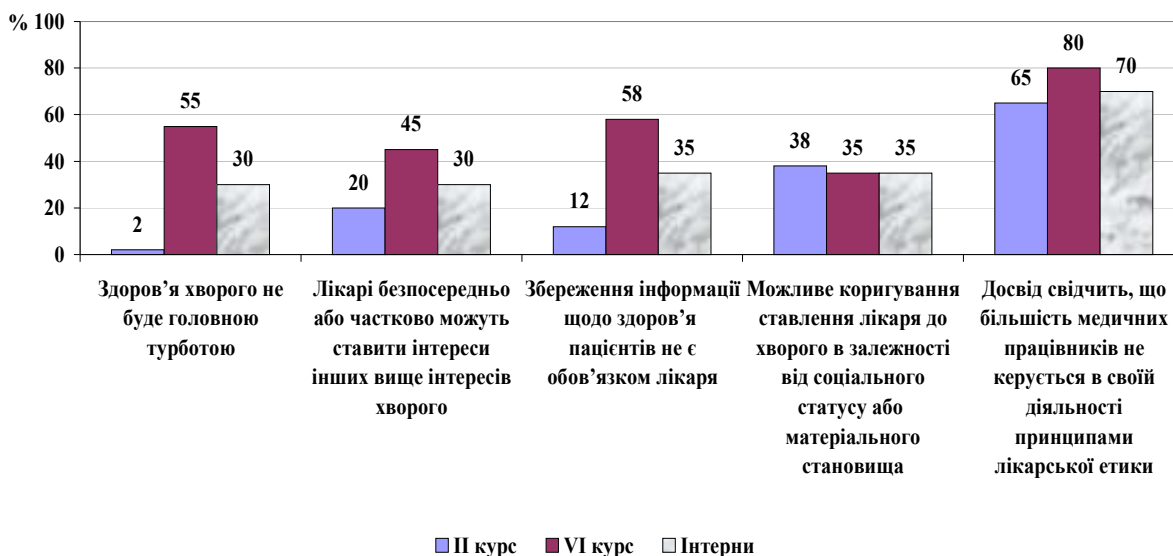


Рис. 3. Ствердна або частково ствердна відповідь опитаних на окремі запитання анкети щодо взаємовідносин з пацієнтами

Практична лікарська діяльність в інтернатурі вносить позитивні корективи – показники моральності покращуються, але не досягають рівня молодшокурсників. Непростим стало для анкетованих питання: «Чи можливе коригування ставлення лікаря до хворого з соціальним статусом, матеріальним станом пацієнта?». Названа вище тенденція ще зберігалася у відповідях, хоч і не так очевидно: показники у трьох різних групах зближувалися. Категоричне «ні» відповіли 62% другокурсників, 64% шостикурсників і 63% інтернів. Повністю згодні з коригуванням ставлення лікаря 10% другокурсників, 20% шостикурсників і 15% інтернів. Частково згодні відповідно 28%, 16%, 22%. У пору створення власних ціннісних орієнтирів велике враження на молодь справляють поведінка та вчинки колег-медиків, особливо старших за віком і статусом. Тому показними є відповіді на питання: «Чи свідчить Ваш досвід, що більшість медичних працівників керуються в своїй діяльності принципами лікарської етики?» «Ні» відповіли 36% молодшокурсників, 20% випускників та 28% інтернів. «Не зовсім» вважають 42% молодшокурсників, 52% випускників і 47% інтернів.

Таким чином, сумарний показник кількості опитаних, досвід яких свідчить, що медичні працівники поступаються у своїй діяльності етичними принципами, дорівнює у групі другокурсників 78%, шостикурсників – 72%, у інтернів 75%. Цей факт є вражаючим прикладом анти-виховного агресивного впливу на професійну і життєву соціалізацію майбутніх лікарів – наших учнів, і ми в змозі щоденно протистояти йому при викладанні медичних дисциплін, біля ліжка хворого, а також у приватних бесідах з учнями та взаєминах при їх навчанні.

ПІДСУМКИ

У практиці викладання медичних дисциплін, як на теоретичних, так і, особливо, на клінічних кафедрах педагог зацікавлений використовувати будь-яку можливість для опанування учнями лікарської етики. Етичне виховання «через предмет» у ході навчального процесу, часто біля ліжка хворого, має вирішальне значення у становленні етично-моральних орієнтирів майбутнього медика. Педагогічні підходи у практиці позанавчального виховання не входять у рамки цього виступу, але все ж таки треба сказати, що в умовах моральної кризи суспільства, коли чима-

ло медичних працівників поступають у своїй діяльності принципами лікарської етики, воно повинно бути значно посиленим (декади деонтології, науково-практичні студентські конференції, круглі столи, бесіди-діалоги з питань сучасної лікарської етики). Але і цього недостатньо для формування сучасного етичного мислення майбутніх лікарів – членів міжнародної медичної спільноти, їм треба знати основи нової науки –

біоетики, що складається з екологічної та медичної біоетики, яка тісно пов'язана з лікарською етикою, знати світові етичні норми, міжнародні документи, щоб керуватися ними у власній професійній діяльності, не розгубитися в суперечливих етичних ситуаціях у взаєминах з пацієнтом, його родичами, колегами по роботі, не допускати розбіжності особистої думки та дії із затвердженими етичними стандартами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Крушинська Т.Ю. Виховання конкурентоздатності в умовах безперервної освіти // Виховна робота в умовах безперервної освіти: матеріали міжнар. наук.-практ. конф. – Харків, 2009. – С.172-176.
2. Насінник О.А. Етичний кодекс українського лікаря / О.А. Насінник, Л.А. Пиріг, С.В. Вековшиніна. – К.: Сфера, 2002. - 24с.
3. Поттер В.Р. Биоэтика: мост в будущее / В.Р.

Поттер; под ред. С.В.Вековшиной, В.Л.Куличенко. – К., 2002. – 216с.

4. Святенко Т.В. Художня творчість як засіб підтримки та соціалізації обдарованої особистості студента-медика / Т.В. Святенко, В.Л. Луковська // Проблеми медичної науки і освіти. – 2007. - № 2. – С.59-63.



УДК 616.132.2-002.1:616.12-008.313-085:614.8.026.1:616-005.6/7

**Г.В. Дзяк,
Л.І. Васильєва,
Л.В. Сапожниченко,
О.С. Калашиківа**

**ОЦІНКА ЧАСТОТИ ПРИЗНАЧЕННЯ
НЕПРЯМИХ АНТИКОАГУЛЯНТІВ У ХВОРИХ
НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ З
НАЯВНІСТЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ
НЕКЛАПАННОГО ГЕНЕЗУ ТА
ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ В
АНАМНЕЗІ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ ЦІЄЇ ТЕРАПІЇ
У ХВОРИХ СЕРЕДНЬОГО ТА ВИСОКОГО
РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ
УСКЛАДНЕНЬ**

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра госпітальної терапії №2
(зав. - академік АМН України, д. мед. н., проф. Г.В. Дзяк)*

Ключові слова: *фібриляція
передсердь, тромбоемболічні
ускладнення, варфарин, генотип
CYP2C9*

Key words: *atrial fibrillation,
thromboembolism, warfarin,
genotype CYP2C9*

Резюме. *В исследовании изучили частоту назначения непрямых антикоагулянтов у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и наличием фибрилляции предсердий (ФП) неклапанного генеза и тромбоемболических осложнений (ТЭУ) в анамнезе. Для этого провели ретроспективный анализ 1028 историй болезни пациентов с ОКС и различными формами ФП неклапанного генеза, у 131 из них в анамнезе были ТЭУ, связанные с ФП. Также изучались пути оптимизации использования варфарина у больных с ФП среднего и высокого риска развития ТЭУ, для чего определили распространенность полиморфизма гена CYP2C9 у 25 больных с ФП в сравнении с 28 пациентами без ФП и влияние таких факторов, как полиморфизм гена CYP2C9, возраст, пол, клиренс креатинина, на режим дозирования варфарина. Результаты исследования свидетельствуют о недостаточном назначении непрямых антикоагулянтов у больных с ОКС и ФП группы высокого риска ТЭУ; определение генотипа CYP2C9 и учет таких факторов, как возраст и клиренс креатинина, повышают безопасность использования варфарина.*

Key words: *In this research frequency of oral anticoagulants administration in patients with acute coronary syndrome (ACS) in combination with nonvalvular atrial fibrillation (AF) and history of thromboembolism was studied. Retrospective research of 1028 case histories of patients with ACS and different forms of nonvalvular AF was performed, among them 131 patients had thromboembolism in anamnesis. Also we studied the ways of optimization of warfarin use: 25 patients with AF and more than two risk factors of thromboembolism in comparison with 28 patients without history of AF were examined for analysis of CYP2C9 gene polymorphism prevalence, effect of age, gender, creatinine clearance on warfarin dose was studied. The results of the research testify to insufficient administration of oral anticoagulants to the patients with ACS combined with AF at high risk of thromboembolism; identification of CYP2C9 genotype regarding such factors as age and creatinine clearance may promote the safety of warfarin use.*

Фібриляція передсердь (ФП) – широко розповсюджена форма порушення серцевого ритму, яка асоціюється зі значним ризиком тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ), серед яких ішемічний інсульт (ІІ) становить 91%. Частота ІІ у хворих на ФП у 2 - 7 разів перевищує цей показник у пацієнтів без ФП [1, 7]. На сьогоднішній день непрямі антикоагулянти є препаратами вибору

для профілактики ішемічного інсульту та системних тромбоемболій при ФП. При метааналізі шести досліджень виявлено зниження відносного ризику інсульту на 62% у разі використання варфарину [2]. Але, незважаючи на переконливу ефективність варфарину у профілактиці ТЕУ при ФП, у реальному житті менше половини хворих отримують від лікаря таке

призначення. Частота призначення оральних антикоагулянтів у країнах Європи становить від 15,5% до 78,8%, лише 51% пацієнтів отримують цю терапію [4]. Серед причин – розвиток геморагічних ускладнень, неможливість адекватного лабораторного контролю [5,6]. Саме тому проблема антикоагулянтної терапії з урахуванням критеріїв ризику залишається актуальною.

Існують фактори, які визначають індивідуальну чутливість до непрямих антикоагулянтів. Одним з таких факторів є генетичні особливості пацієнта. Більшість оральних антикоагулянтів метаболізуються ізоферментами цитохрому P-450 CYP2C9. Для даного білка відомі альтернативні ізоформи CYP2C9*2 та CYP2C9*3, які характеризуються значним зниженням активності ферменту. Це супроводжується зниженням швидкості біотрансформації, виведення варфарину, а також підвищенням концентрації його у плазмі, що може призвести до надлишкової гіпокоагуляції та пов'язаних з нею геморагій [3,5,6].

Передбачається, що використання індивідуального підходу, який базується на результатах фармакогенетичного тестування, щодо дозування непрямих антикоагулянтів дозволить підвищити безпечність лікування цими препаратами. Саме тому ціллю нашого дослідження було провести аналіз частоти призначення непрямих антикоагулянтів у хворих на ГКС з наявністю ФП неклапанного генезу та ТЕУ в анамнезі та оптимізувати цю терапію у хворих середнього та високого ризику розвитку ТЕУ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження було виконано у два етапи. На першому етапі для оцінки проведення антикоагулянтної терапії у хворих на ГКС з наявністю ФП неклапанного генезу та ТЕУ в анамнезі було проведено ретроспективний аналіз 1028 історій хвороб пацієнтів з ГКС та різними формами ФП неклапанного генезу, які проходили стаціонарне лікування в інфарктних відділеннях №1 та №2 клінічного об'єднання швидкої медичної допомоги м.Дніпропетровськ у 2007 – 2008 роках, з них у 131 були ТЕУ в анамнезі, пов'язані з ФП. Середній вік хворих з ТЕУ в анамнезі становив $69,26 \pm 0,75$ (SD=8,45) року. Серед хворих було 70 (53,4%) жінок та 61 (46,6%) чоловік. Основним захворюванням була ІХС: гострий Q-інфаркт міокарда у 57 (43,5%) хворих, ІХС: гострий не Q-інфаркт міокарда у 55 (42,0%) хворих, ІХС: нестабільна стенокардія у 19 (14,5%) хворих. Інфаркт міокарда в анамнезі мали 36,6% осіб. Серед факторів ризику розвитку ТЕУ найбільш часто зустрічалися ТЕУ та СН - у 100% випадків,

а також АГ – у 60,3% випадків, рідше зустрічалися такі фактори, як вік понад 75 років та ЦД – у 34,3% та 16,8% випадків відповідно.

На другому етапі для оптимізації використання непрямих антикоагулянтів було визначено розповсюдженість поліморфізму гену CYP2C9, а також вплив таких факторів, як вік, стать та кліренс креатиніну, на режим дозування варфарину, було проведено проспективне спостереження та обстеження 25 хворих з персистоючою та постійною формою ФП неклапанного генезу, які мали не менше двох факторів ризику ТЕУ, на базі першого та другого кардіологічного відділення обласного діагностичного центру м.Дніпропетровськ. Для порівняння розповсюдженості поліморфізму гену CYP2C9 у хворих на ФП та без неї було обстежено 28 пацієнтів без ФП на базі міської клінічної лікарні №11. Середній вік хворих на ФП становив $64,3 \pm 5,2$ року (SD=12,9). Серед хворих було 17 (68,0%) чоловіків та 8 (32,0%) жінок. Постійну форму ФП мали 9 (36,0%) пацієнтів, персистоючу – 16 (64,0%). Тривалість ФП склала $60,1 \pm 19,2$ місяця (SD=47,37). Середній систолічний артеріальний тиск дорівнював $149 \pm 7,8$ мм рт.ст. (SD=19,1), середній діастолічний тиск – $92 \pm 3,6$ мм рт.ст. (SD=9,1), середня ЧСС – $83 \pm 7,2$ скорочень на хвилину (SD=17,5). Основним захворюванням була ГХ, яка діагностована у 14 (56%) пацієнтів; та ІХС: стабільна стенокардія напружи - в 11 (44%) пацієнтів. Інфаркт міокарда в анамнезі мали 7 (28,0%) хворих. Серед факторів ризику ішемічного інсульту найчастіше зустрічалися серцева недостатність – у 25 (100,0%) обстежених та артеріальна гіпертензія – у 22 (88,0%), рідше - вік понад 75 років – у 6 (24,0%) обстежених, ТЕУ в анамнезі – у 4 (16,0%) та цукровий діабет - у 3 (12,0%) обстежених.

Усім хворим на ФП для профілактики ТЕУ було призначено варфарин, доза якого підбиралась за стандартною схемою (початкова доза складала 2,5-5 мг на добу) та коригувалась з урахуванням показників МНС. Доза варфарину вважалась підбраною, якщо вона забезпечувала стабільний терапевтичний рівень гіпокоагуляції (МНС 2,0 – 3,0).

Для визначення поліморфізму гену CYP2C9 цитохрому P450 використовувались метод ПЦР та рестриктазний аналіз.

Статистична обробка даних проводилась за допомогою програми EXCEL-2003. Основні статистичні характеристики включали: кількість спостережень (n), середню арифметичну (M), стандартну похибку середньої величини (m), стандартне відхилення (SD), відносні показники (інтенсивні, екстенсивні, наочності). Аналіз даних проводили методами параметричної (t-критерій Стьюдента) та непараметричної статистики

(критерій Колмогорова – Смирнова, критерій відповідності Хі-квадрат Пірсона). Характер та щільність взаємозв'язку між різними показниками визначали за допомогою коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона (r). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного ретроспективного аналізу 1028 історій хвороб пацієнтів з ГКС та

різними формами ФП у 131 (12,7%) було виявлено ТЕУ в анамнезі. При пароксизмальній формі ФП ТЕУ зареєстровано у 24 (9,1%) хворих, при персистуючій – у 43 (10,2%), при постійній – у 64 (18,6%) хворих. Отже, найбільш небезпечною щодо виникнення ТЕУ є постійна форма ФП. Результати дослідження наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Частота ТЕУ у хворих з різними формами ФП

Форма ФП	Пароксизмальна	Персистуюча	Постійна	Всього
Кількість хворих, n	263	422	343	1028
Кількість ТЕУ, n з них:	24 (9,1%)	43 (10,2%)	64 (18,6%)	131 (12,7%)
-інсульти;	18 (75,0%)	34 (79,0%)	49 (76,6%)	101 (77,1%)
-ТІА;	1 (4,6%)	3 (6,9%)	2 (3,1%)	6 (4,6%)
-ТЕЛА	5 (20,4%)	6 (14,1%)	13 (20,3%)	24 (18,3%)

Усіх хворих з ТЕУ в анамнезі розподілили на групи середнього (2 – 3 бали) - 37 (28,2%) пацієнтів і високого (4 - 6 балів) - 94 (71,8%) пацієнти ступеня ризику розвитку повторних ТЕУ згідно зі схемою стратифікації ризику ішемічного інсульту CHADS2, у якій кожному з таких факторів ризику, як СН, вік понад 75 років, АГ, ЦД, надається по 1 балу, а ТЕУ в анамнезі - 2 бали. У більшості хворих ризик становив 3-5 балів: 3 - у 37 (28,2%) хворих, 4 – у 48 (36,7%), 5 – у 40 (30,5%), хворих, та менше було хворих з 6 балами – 6 (4,6%) осіб (рис. 1, 2).

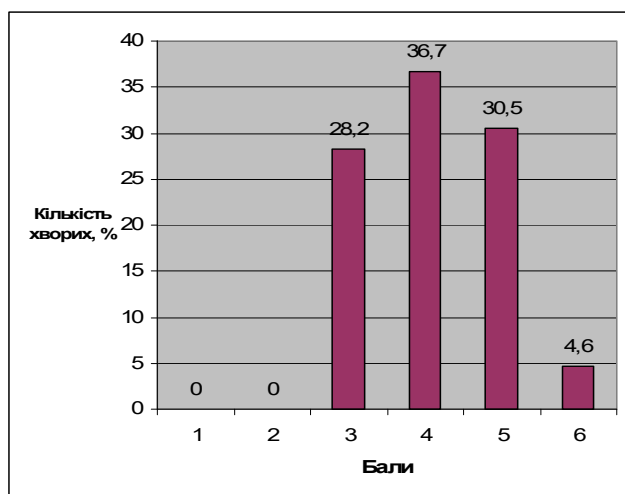


Рис. 1. Стратифікація факторів ризику розвитку ТЕУ за шкалою CHADS2 у хворих на ФП та ТЕУ в анамнезі

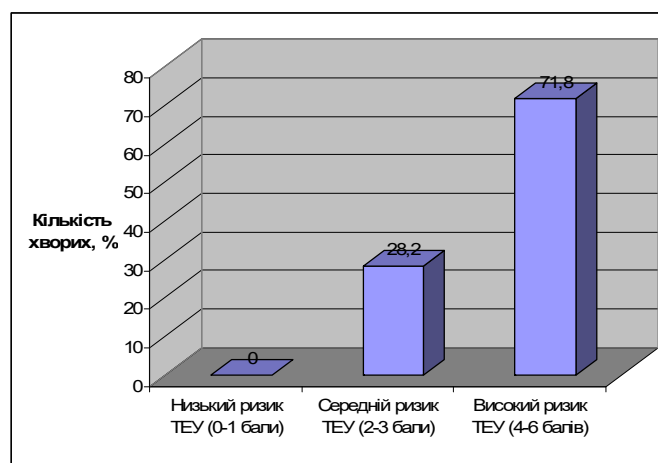


Рис. 2. Стратифікація ризику розвитку ТЕУ за шкалою CHADS2 у хворих на ФП та ТЕУ в анамнезі

Достовірної різниці у формах ФП серед пацієнтів групи високого ризику не відзначали, а в групі середнього ризику переважали хворі з постійною формою ФП ($p=0,001$). Хворі з пароксизмальною формою входили до групи як середнього, так і високого ризику ТЕУ (рис. 3).

При аналізі постійної АТТ, яку хворим призначали при виписуванні зі стаціонару, 16 (12,2%) хворим не було призначено АТТ: 2 (8,3%) хворим з пароксизмальною формою ФП, 5 (11,6%) - з персистуючою та 9 (14,1%) - з постійною формою ФП. Варфарин призначено 19 (14,5%) хворим: 2 (8,3%) - при пароксизмальній формі ФП, 4 (9,3%) - при персистуючій та 13

(20,8%) - при постійній формі ФП. Більшості хворих – 94 (74,0%) – було призначено аспірин: 20 (83,4%) - при пароксизмальній формі, 34 (79,1%) - при персистуючій, 42 (65,6%) - при постійній формі ФП (рис.4).

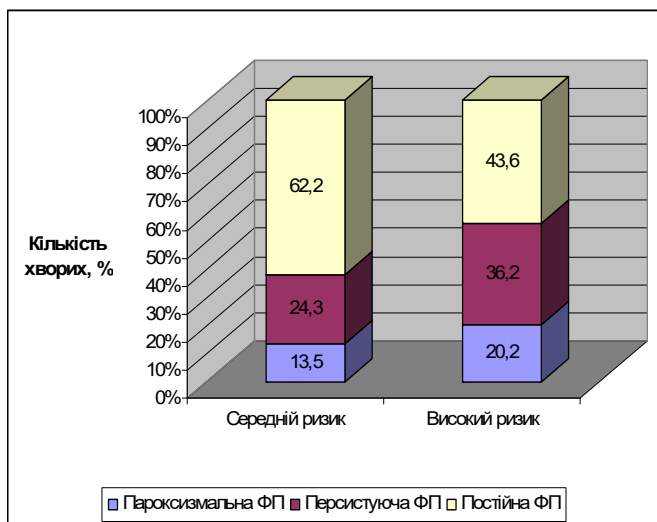


Рис.3. Структура груп ризику розвитку ТЕУ за формами ФП

Аналіз АТТ після стратифікації хворих на групи ризику показав, що АТТ не призначили 4 (10,8%) хворим з середнім та 12 (12,8%) з високим ризиком. Аспірин призначили 22 (59,5%) хворим з середнім та 74 (78,7%) з високим ризиком. Варфарин, відповідно, 11 (29,7%) та 8 (8,5%) хворим (рис. 4).

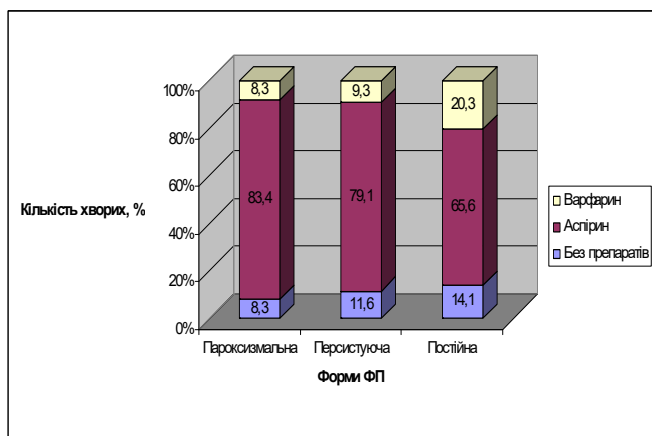


Рис. 4. Застосування антитромботичної терапії для профілактики ТЕУ у хворих на ФП

Отже, спостерігається недостатнє призначення непрямих антикоагулянтів для профілактики ТЕУ у клінічному об'єднанні швидкої медичної допомоги. Можливо, це пов'язано з тим, що під час стаціонарного лікування в інфарктному відділенні хворі отримують тромбо-

літичну, антикоагулянтну, антиагрегантну терапію для лікування ГКС, а додаткове призначення непрямих антикоагулянтів підвищує ризик розвитку геморагічних ускладнень. А при підборі індивідуальної дози варфарину в умовах поліклініки виникають труднощі ретельного лабораторного контролю МНС для досягнення необхідного рівня коагуляції. Все це потребує роз'яснювальної роботи серед лікарів та пацієнтів, а також спільної налагодженої роботи стаціонара та поліклініки.

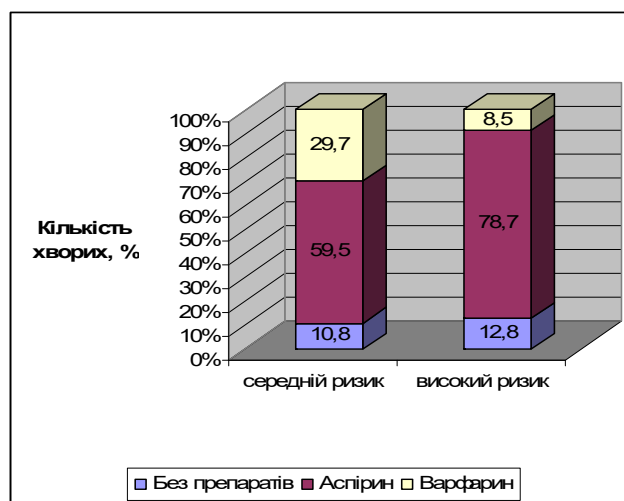


Рис. 5. Застосування антитромботичної терапії залежно від груп ризику розвитку ТЕУ у хворих на ФП

У результаті генотипування 25 пацієнтів з персистуючою та постійною формою ФП були отримані такі результати: «дикий» варіант гену CYP2C9 був виявлений у 21 (84%) хворого, гетерозиготний поліморфізм CYP2C9*1/*2 – у 1 (4%) хворого, а комбіноване носійство двох гетерозиготних поліморфізмів CYP2C9*2/*3 – у 3 (12%) хворих. Гомозиготних поліморфізмів виявлено не було. При порівнянні частот генотипів CYP2C9 у пацієнтів з ФП та без неї достовірних відмінностей не було виявлено. Дані надані в таблиці 2.

Таблиця 2

Частота (%) генотипів CYP2C9 у хворих з наявністю ФП та без неї

Генотип	Пацієнти з ФП, %	Пацієнти без ФП, %
CYP2C9*1/*1	84,0	86,0
CYP2C9*1/*2	4,0	3,5
CYP2C9*1/*3	0	3,5
CYP2C9*2/*3	12,0	7,0

Примітка: ^ -p=0,922 по відношенню до пацієнтів без ФП

Отримані дані статистично істотно не відрізнялися від розрахованих згідно із законом Харді-Вайнберга.

Доза варфарину, необхідна для підтримання рівня МНС більше 2,0, істотно відрізнялася в залежності від наявності або відсутності відповідного поліморфізму. Найбільша середня доза варфарину для досягнення цільових значень МНС була необхідна носіям «дикого» гену (4,77±0,31 мг; SD=1,41). У носія гетерозиготного поліморфізму CYP2C9*1/*2 вона становила

2,9±0,12 мг (SD=0,46) (p=0,001), та при комбінації двох поліморфізмів доза була найменшою – 2,13±0,09 мг (SD=0,15) (p=0,001 при порівнянні з «диким» генотипом).

Істотних відмінностей у рівнях середнього та максимального МНС (p>0,05) у пацієнтів з різними генетичними варіантами гену CYP2C9 не відмічалось, але епізоди підвищення МНС понад 4,0 під час дослідження спостерігалися тільки у носіїв мутантних варіантів CYP2C9 (табл.3).

Таблиця 3

Підтримуюча доза варфарину та рівень МНС під час дослідження при різних алейних варіантах гену CYP2C9

Генотип	CYP2C9*1/*1	CYP2C9*1/*2	CYP2C9*2/*3
Підтримуюча доза варфарину, мг	4,77±0,31 (SD=1,41)	2,9±0,12 (SD=0,46)	2,13±0,09 (SD=0,15)
Середнє МНС	2,29±0,04 (SD=0,19)	2,01±0,11 (SD=0,41)	2,33±0,04 (SD=0,06)
Максимальне МНС	3,17±0,08 (SD=0,39)	2,9	4,27±0,87 (SD=1,51)

Крім впливу генетичних поліморфізмів, було оцінено вплив на цільову дозу варфарину інших факторів: статі, віку, кліренса креатиніну (табл.4).

У чоловіків доза варфарину була вище (4,45±0,36 мг; SD=1,50), ніж у жінок (4,21±0,66 мг; SD=1,86), однак відмінності не були статистично істотними. Можливо, це пояснюється тим, що у чоловіків поліморфізми гену CYP2C9 зустрічалися статистично несуттєво частіше (17,6%), ніж у жінок (16,3%).

Під час оцінки впливу віку на дозу варфарину була знайдена середня статистично істотна негативна кореляція між кількістю прожитих років та величиною дози: r=-0,67; p=0,001. Пацієнти віком понад 75 років потребують достовірно (p=0,001) меншої дози варфарину (2,87±0,16 мг; SD=0,4) для досягнення терапевтичних значень МНС, ніж ті, яким ще немає 75 років (4,85±0,35

мг; SD=1,52). Розповсюдженість поліморфізму генів CYP2C9 у цих вікових групах була практично однаковою (16,6% у осіб старше 75 років та 15,7% у осіб молодше 75 років).

Також у цьому дослідженні була знайдена статистично суттєва середня пряма кореляція між кліренсом креатиніну та дозою варфарину (r=+0,54; p=0,001). У хворих з кліренсом креатиніну менше 90 мл/хв. доза варфарину, необхідна для досягнення цільового рівня МНС, була статистично суттєво менше (3,71±0,33 мг; SD=1,31), ніж у пацієнтів з кліренсом креатиніну понад 90 мл/хв. (5,57±0,45 мг; SD=1,35). Розповсюдженість поліморфізмів гену CYP2C9 у цих групах статистично суттєво не відрізнялася (11,1% у групі з кліренсом креатиніну більше 90 мл/хв. та 18,75 мл/хв. у групі з кліренсом креатиніну менше 90 мл/хв.).

Доза варфарину, необхідна для досягнення цільового МНС у різних групах пацієнтів

Група	Кількість пацієнтів		Доза варфарину, мг	P
	абс.	%		
Чоловіки	17	68,0	4,45±0,36 (SD=1,50)	0,755
Жінки	8	32,0	4,21±0,66 (SD=1,86)	
Вік<75 років	19	76,0	4,85±0,35 (SD=1,52)	0,001
Вік>75 років	6	24,0	2,87±0,16 (SD=0,40)	
СІ креатиніну>90мл/хв.	9	36,0	5,57±0,45 (SD=1,35)	0,001
СІ креатиніну<90мл/хв.	16	64,0	3,71±0,33 (SD=1,31)	

ВИСНОВКИ

1. Необхідне подальше широкое впровадження рекомендацій ACC/ANA/ESC 2006 щодо профілактики ТЕУ у хворих на ФП у клінічну практику, що потребує роз'яснювальної роботи серед лікарів та пацієнтів, а також спільної налагодженої роботи стаціонара і поліклініки.

2. Визначення генотипу CYP2C9 та урахування таких факторів, як вік та кліренс креатиніну, у хворих на ФП до початку лікування непрямыми антикоагулянтами потенційно може сприяти ширшому призначенню цих препаратів за рахунок підвищення безпечності їх використання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Cabanes L. How to search for a cardiac cause of an arterial embolism / L.Cabannes // J. Mal. Vasc. – 1993. - Vol. 18, N 4. – P.340-344.

2. Gage B.F. Pharmacogenetics – based coumarin therapy / B.F.Gage // Hematology. American Society of Hematology Education Program . – 2006. – P. 467-473.

3. Gorter J.W. for the Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) and European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups: Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors / J.W. Gorter // Neurology. – 1999. – Vol. 53. – P. 1319-1327.

4. Hart R.G. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis / R.G. Hart, O. Benavente, R. McBride // Ann. Intern. Med. - 1999. – Vol. 131. - P. 492-501.

5. Levine M.N. Haemorrhagic complications of anticoagulant treatment / M.N. Levine, G. Rascob, S. Landefeld // Chest. – 2001. – Vol. 119, Supp 1. – P. 108S-121S.

6. Lindh J.D. Several-fold increase in risk of overanticoagulation by CYP2C9 mutations / J.D. Lindh, S. Lundgren, L. Holm // Clin. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 78. – P. 540-550.

7. Wolf P.A. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study / P.A. Wolf, R.D. Abbott, W.B. // Stroke. - 1991. – Vol. 22. - P. 983-988.



*А.А. Ханюков,
О.В. Писаревская*

ТАКТИКА МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ (ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ) И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Днепропетровская государственная медицинская академия

Ключевые слова: *хроническая ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, сахарный диабет, лечение, антитромбоцитарные препараты, статины*

Key words: *chronic ischemic heart disease, peripheral arterial disease, diabetes mellitus, treatment, antithrombotic therapy, statins*

Резюме. *Метою нашого дослідження була оптимізація лікування пацієнтів з системним атеросклерозом та цукровим діабетом. 40 пацієнтам з хронічною ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія напруги II-III функціонального класу), атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок (ІІБ стадія за класифікацією Покровського) і цукровим діабетом 2 типу проводили стандартне загальноклінічне обстеження, лабораторні (загальні аналізи крові та сечі, ліпідний, печінковий, нирковий комплекси, коагулограма, визначення рівня глюкози крові, С-реактивного білку) та інструментальні дослідження (електрокардіографія, ехокардіографія, визначення товщини комплексу інтима-медіа, ультразвукове дослідження артерій нижніх кінцівок, визначення кісточно-плічового індексу), а також вимірювали дистанцію «безболісної» ходи. Хворим було рекомендовано комплексне лікування: комбінована антитромботична терапія (ацетилсаліцилова кислота – 75 мг на добу + клопидогрель (Тромбонет®) – 75 мг на добу), бета-адреноблокатор (бісопролол (Бісопрол®) – 5 – 10 мг на добу в залежності від початкової частоти серцевих сокорочень), інгібітор АПФ (периндоприл або раміприл – 5 – 10 мг на добу в залежності від початкового рівня артеріального тиску) і аторвастатин (Аторвакор®, 40 мг на добу). Період спостереження склав 6 місяців. Через 6 місяців лікування спостерігались поліпшення якості життя хворих, вірогідне зменшення кількості епізодів ішемії міокарда та тривалості епізодів ішемії міокарда, зменшення потреби в нітратах, збільшення дистанції «безболісної» ходи, вірогідне зменшення рівня загального холестерину крові, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, індексу атерогенності, рівня глюкози крові, С-реактивного білку, тенденція до зменшення товщини комплексу «інтима-медіа», тенденція до збільшення кісточно-плічового індексу.*

Summary. *The aim of our study was to optimize treatment of patients with systemic atherosclerosis and diabetes mellitus. 40 persons with chronic ischemic heart disease (stable angina pectoris, II – III functional class), peripheral artery disease (IIb stage by Pockrovskiy's classification) and diabetes mellitus (type 2) were included in our investigation. We performed standard clinical investigation, definition of laboratory indices, electrocardiography (ECG), echocardiography, determination of the thickness of intima-media complex, ultrasound investigation of lower extremities arteries, determination of ankle-brachial index and distance of painless walking. Patients took complex treatment – combined antithrombotic therapy (aspirin – 75 mg per day and clopidogrel – 75 mg per day), beta-blocker (bisoprolol – 5-10 mg per day), ACE inhibitor (perindopril or ramipril – 5-10 mg per day) and statin (atorvastatin – 40 mg per day). Observation period was 6 months. 6 months later improvement of life quality, probable diminish of total cholesterol levels, low density lipoproteins, triglycerides, glucose, C-reactive protein, trend to decrease of intima-media complex and increase of ankle-brachial index was observed.*

Сахарный диабет (СД) – один из важнейших факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые считаются основной причиной смерти пациентов [1, 4, 13, 26, 28, 30]. Значимость СД как фактора риска развития атеросклероза проявляется, прежде всего, тем, что до 2/3 больных СД умирают от причин, связанных с атеросклерозом, в большинстве случаев – от ишемической болезни сердца (ИБС). Установлено, что распространенность ИБС у пациентов с СД составляет 55%. У женщин наличие СД повышает риск развития ИБС в 8 раз, тогда как у мужчин – в 3 раза [1, 4]. В свою очередь, в исследовании PULSAR было показано, что у более чем 30% пациентов, страдающих ИБС, наблюдается СД [6].

У лиц с СД площадь поражения венечных сосудов атероматозными бляшками увеличена в 3,5 раза, размер зоны инфильтрации стенки артериальных сосудов макрофагами – в 2 раза, значительно повышена склонность атероматозных бляшек к разрушению. В результате этого частота возникновения тромбозов и окклюзирующих тромбов увеличена примерно на 50% [1, 20].

Так как СД и атеросклероз являются тесно связанными заболеваниями, то основные исследования последних лет сосредоточены на определении их общих патогенетических механизмов. Предполагают, что важнейшим из них является системное воспаление, что подтверждается исследованием содержания в плазме С-реактивного белка у этой категории пациентов. В ряде исследований показано, что как ИБС, так и СД приводят к активации оксидантного стресса в моноцитах и нейтрофилах, что сопровождается возрастанием уровня С-реактивного белка в плазме [1, 4, 13].

В регистре REACH было показано, что более 25% пациентов с ИБС имеют атеросклеротическое поражение и других сосудистых бассейнов (цереброваскулярного, периферического) [29, 32]. В вышеупомянутом исследовании PULSAR более 22% пациентов с ИБС страдали атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, у 11% больных ИБС в анамнезе было острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака [6].

Необходимо учитывать, что перенесенный ранее эпизод атеротромбоза в одном сосудистом бассейне приводит к значительному возрастанию риска развития атеротромботических осложнений в других бассейнах [3, 8, 19]. Так, например, после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) риск развития повторного ИМ увеличивается в 7 раз, инсульта – в 4 раза. У более чем 70% пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей выявляется атеро-

склеротическое поражение сосудов сердца или головного мозга [29, 32]. Таким образом, пациентов с атеросклеротическим поражением нескольких сосудистых бассейнов следует относить к категории высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти [3, 5, 16, 19].

Следовательно, пациенты с сахарным диабетом и системным атеросклерозом нуждаются в комплексном подходе к лечению, основные цели которого изложены ниже [2, 4, 7, 9, 10, 17, 23].

Модификация образа жизни.

Подход к лечению должен быть комплексным и базироваться также на нефармакологической терапии, включающей в себя изменение образа жизни и самоконтроль пациентов.

Соблюдение принципов здорового образа жизни, в том числе повышение физической активности, а также снижение массы тела, основанное на контроле потребляемых калорий и жиров, – базис профилактики и лечения СД 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Обязателен отказ от курения [25, 27].

Контроль гликемии.

В ряде крупных эпидемиологических исследований было показано, что хроническая гипергликемия, являющаяся, как известно, основным проявлением СД, представляет собой самостоятельный фактор риска и прогрессирования поражения сердца и сосудов у пациентов с СД. Была выявлена зависимость между уровнем глюкозы крови натощак и после еды, уровнем гликозилированного гемоглобина, с одной стороны, и ССЗ и смертностью – с другой [4, 13, 15, 22].

Целевые уровни глюкозы плазмы крови натощак < 6 ммоль/л, постпрандиальной глюкозы плазмы крови < 7,5 ммоль/л, гликозилированного гемоглобина (Hb1Ac) ≤ 7,0% [17].

Лечение дислипидемии.

Дислипидемия при СД имеет характерные особенности и представляет собой умеренную гипертриглицеридемию, снижение уровня ХС ЛПВП; уровни общего ХС и ХС ЛПНП сходны с таковыми у лиц, не страдающих СД, однако малые и плотные частицы ЛПНП обладают повышенной атерогенностью [4, 13, 24].

Несмотря на то, что уровни общего ХС и ХС ЛПНП у больных СД 2 типа и у лиц, не страдающих СД, схожи, эти показатели являются важными факторами для определения риска осложнений ССЗ. Результаты исследования UKPDS показали, что повышение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциируется с возрастанием частоты ССЗ на 57%. Низкий уровень ХС ЛПВП также представляет собой важный предиктор ССЗ. Согласно данным того же исследования UKPDS, повышение концентрации

ХС ЛПВП на 0,1 ммоль/л приводит к снижению частоты сердечно-сосудистых событий на 15% [21, 31].

Исходя из современных рекомендаций, для пациентов с установленными ССЗ рекомендован целевой уровень общего ХС < 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л. Подобные цифры приводятся в Национальной образовательной программе по холестерину США (NCEP III) и подтверждаются Adult Treatment Panel III. В обновленном руководстве NCEP III для больных с высоким кардиоваскулярным риском, к которым относятся пациенты с СД и системным атеросклерозом, предлагается целевой уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л [7, 11, 12, 23].

Статины являются препаратами первого выбора терапии, направленной на снижение уровня ХС ЛПНП у пациентов с СД. У больных СД, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, статины следует назначать независимо от исходного уровня ХС ЛПНП, а его целевые значения должны составлять менее 1,8 ммоль/л. Если по каким-то причинам мы не можем достичь вышеуказанного целевого уровня ХС ЛПНП, следует стремиться к снижению этого показателя на 30-40% от исходного уровня [17].

Контроль артериального давления.

Артериальная гипертензия (АГ) встречается почти в три раза чаще у больных с СД 2 типа, чем у лиц, не страдающих СД. АГ и СД являются дополнительными факторами, способствующими развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, при этом АГ повышает риск развития этих заболеваний в большей мере у больных СД, чем у пациентов с нормогликемией [4, 13, 16, 17].

В связи с тем, что возрастание кардиоваскулярного риска в значительной степени связано с повышением АД, меры по снижению АД у больных с СД должны быть достаточно агрессивными.

Согласно существующим рекомендациям, целевой уровень АД у пациентов с СД должен быть ниже 130/80 мм рт ст, а в случае наличия диабетической нефропатии (с протеинурией > 1 гр/сут) – ниже 125/75 мм рт ст [4, 13, 17].

Как правило, для достижения целевых уровней АД у пациентов с СД необходима комбинированная антигипертензивная терапия.

Антитромботическая терапия.

Одним из эффективных направлений предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД является антитромботическая терапия. Наиболее назначаемым препаратом является аспирин, применяемый с целью как первичной, так и вторичной профилактики. При отсутствии противопоказаний аспирин должен назначаться всем пациентам с СД с признаками

атеросклеротического поражения сосудов, а также в качестве первичной профилактики лицам старше 30 лет при наличии других факторов риска сердечно-сосудистой патологии (АГ, избыточная масса тела, абдоминальное ожирение, дислипидемия, курение). Рекомендованная доза ацетилсалициловой кислоты составляет 75-100 мг/сут [14]. У пациентов высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (перенесших острый коронарный синдром, страдающих системным атеросклерозом, в том числе ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей) может быть рассмотрен вопрос о необходимости применения комбинированной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота 75 мг/сут + клопидогрель (Тромбонет®) 75 мг/сут).

Таким образом, пациенты с мультифокальным атеросклерозом и сахарным диабетом нуждаются в комплексном лечении с обязательным достижением целевых уровней артериального давления, глюкозы крови, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности [7, 9, 10, 17].

Целью нашего исследования явилась оптимизация лечения пациентов с системным атеросклерозом (хронической ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей) и сахарным диабетом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование было включено 40 больных (28 мужчин и 12 женщин, средний возраст составил $56,3 \pm 6,9$ года) с хронической ишемической болезнью сердца (стабильная стенокардия напряжения II-III функционального класса, у 11 пациентов в анамнезе инфаркт миокарда), атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (ИБ стадия по классификации Покровского – появление боли в нижних конечностях при ходьбе на дистанцию менее 200 м) и сахарным диабетом 2 типа (стаж существования сахарного диабета – $4,2 \pm 2,1$ года). 32 пациента страдали эссенциальной АГ 2-3-й степени тяжести. 24 больных являлись курильщиками со стажем (стаж курения составил в среднем $18,4 \pm 4,5$ года, среднее количество выкуриваемых сигарет – $15,8 \pm 6,4$ штук). В исследование не включались пациенты, перенесшие в предыдущие 2 месяца острое нарушение мозгового кровообращения или острый коронарный синдром, а также больные с пороками сердца, застойной сердечной недостаточностью, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, дыхательной недостаточностью, хронической почечной недостаточностью, хроническими заболеваниями печени.

Больным проводили общефизикальные, лабораторные (общий анализ крови и мочи, липидный, почечный, печеночный, почечный комплексы, коагулограмма, определение уровня глюкозы крови, С-реактивного белка) и инструментальные (электрокардиография, эхокардиография, определение толщины комплекса интима-медиа, ультразвуковое исследование артерий нижних конечностей, определение лодыжечно-плечевого индекса) исследования, а также измеряли дистанцию «безболевой» ходьбы.

Пациентам было рекомендовано комплексное лечение: комбинированная антитромбоцитарная терапия (ацетилсалициловая кислота – 75 мг в сутки + клопидогрель (Тромбонет[®], производитель – фармацевтическая компания Фармак[®]) – 75 мг в сутки), бета-адреноблокатор (бисопролол (Бисопрол[®]) – от 5 мг до 10 мг в сутки в зависимости от исходного темпа частоты сердечных сокращений), ингибитор АПФ (периндоприл или рамиприл – от 5 мг до 10 мг в сутки в зависимости от исходных цифр артериального давления) и статин (аторвастатин (Аторвакор[®], производитель – фармацевтическая компания Фармак[®]) – 40 мг в сутки).

Для коррекции уровня глюкозы крови включенным в исследование больным назначалась диета, препараты группы метформина и, при необходимости, сульфаниламочевина.

До включения в исследование пациенты систематически не лечились.

Период наблюдения составил 6 месяцев.

Оценку эффективности лечения проводили на основе:

- уменьшения количества и длительности приступов стенокардии,

- уменьшения потребности в нитратах,
- увеличения дистанции «безболевой» ходьбы,
- изменений показателей липидного комплекса,
- динамики уровней глюкозы крови, С-реактивного белка,
- динамики толщины комплекса интима-медиа, лодыжечно-плечевого индекса,
- субъективных жалоб больного: боль и дискомфорт в области сердца, боль и дискомфорт в нижних конечностях во время ходьбы, онемение нижних конечностей, общая слабость, быстрая утомляемость, эмоциональная лабильность, расстройства сна. Степень выраженности жалоб определяли согласно шкале: 0 – отсутствие жалоб, 1 – незначительная выраженность, 2 – умеренная выраженность, 3 – значительная выраженность симптома.

Переносимость назначенного лечения оценивали следующим образом: «отлично» - побочные эффекты в течение периода наблюдения не возникали; «хорошо» - возникали побочные эффекты, не требующие отмены препарата; «неудовлетворительно» - возникали побочные эффекты, требующие отмены лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В конце периода наблюдения отмечалось улучшение качества жизни пациентов – уменьшилась выраженность боли и дискомфорта в области сердца, уменьшились болевые ощущения / ощущения онемения в нижних конечностях во время ходьбы, улучшилось общее самочувствие, повысилась работоспособность, нормализовался сон (рис 1).

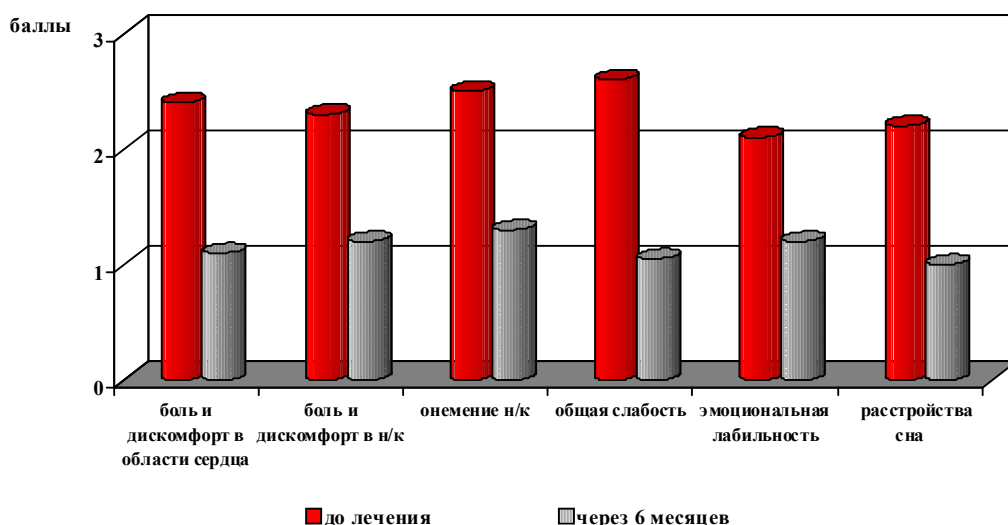


Рис. 1. Изменение качества жизни пациентов на фоне лечения.

За период проведения исследования 8 из 24 курящих пациентов полностью отказались от этой привычки; среднее количество сигарет, выкуриваемых больными, сократилось с $15,8 \pm 6,4$ штук в сутки до $8,5 \pm 3,5$ штук.

Через 6 месяцев лечения наблюдалось достоверное увеличение дистанции «безболевого» ходьбы (со $131,4 \pm 13,2$ м до $268,7 \pm 17,4$ м, $p < 0,01$, рис. 2), уменьшение количества и продолжительности приступов стенокардии, уменьшение потребности в нитратах (табл. 1).

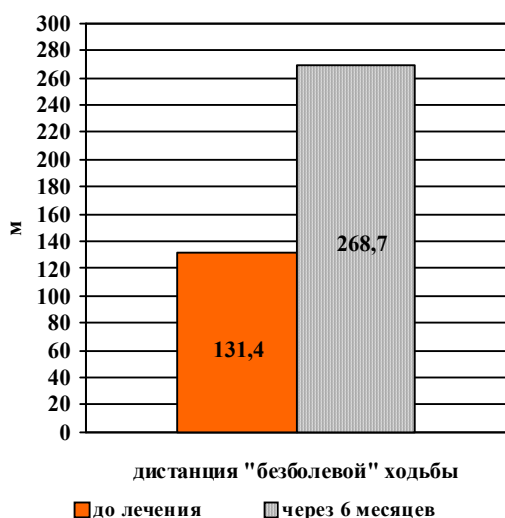


Рис. 2. Изменение дистанции «безболевого» ходьбы на фоне лечения

В конце периода наблюдения 28 из 32 (87,5%) больных, страдающих артериальной гипертензией, достигли целевого уровня АД ($<130/80$ мм рт ст).

Таблица 1

Эпизоды ишемии миокарда, потребность в нитратах у включенных в исследование пациентов (M + m)

Показатель	до лечения	через 6 месяцев
Количество эпизодов ишемии миокарда за сутки	$7,1 \pm 1,4$	$2,7 \pm 0,9^*$
Средняя продолжительность эпизода ишемии миокарда, минуты	$7,8 \pm 1,5$	$4,0 \pm 0,8^*$
Потребность в короткодействующих нитратах, таблеток в сутки	$3,6 \pm 0,7$	$1,0 \pm 0,4^*$
Частота сердечных сокращений	$82,3 \pm 5,2$	$63,9 \pm 4,1^*$

Примечание: * – разница статистически достоверна ($p < 0,01$)

Через 6 месяцев лечения зарегистрировано достоверное уменьшение уровней общего холестерина (ОХ) крови, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), индекса атерогенности, глюкозы крови, С-реактивного белка, выявлена тенденция к повышению уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (табл. 2, рис. 3, 4).

Таблица 2

Влияние терапии на липидный спектр крови и уровень глюкозы крови (M + m)

Показатель	До лечения	Через 6 месяцев
ОХ, ммоль/л	$6,42 \pm 0,43$	$4,57 \pm 0,22^*$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,67 \pm 0,28$	$2,62 \pm 0,19^*$
ТГ, моль/л	$3,21 \pm 0,21$	$2,15 \pm 0,14^*$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$0,76 \pm 0,12$	$0,94 \pm 0,15^*$
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	$9,18 \pm 0,45$	$5,78 \pm 0,28^*$

Примечание: * – статистически достоверная разница ($p < 0,05$)

В конце периода наблюдения выявлена тенденция к уменьшению толщины комплекса «интима-медиа» с $1,38 \pm 0,10$ мм до $1,19 \pm 0,09$ мм, увеличению лодыжечно-плечевого индекса с $0,44 \pm 0,08$ до $0,61 \pm 0,10$.

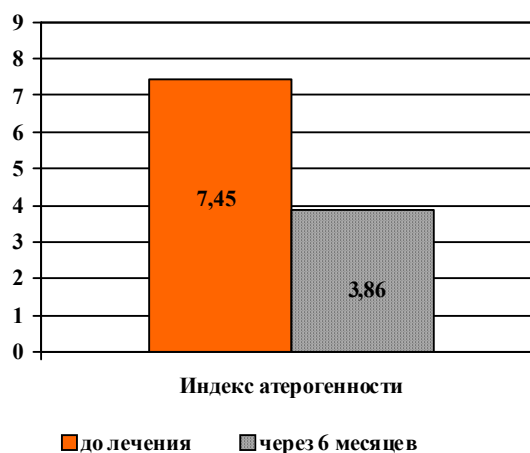


Рис. 3. Влияние терапии на индекс атерогенности

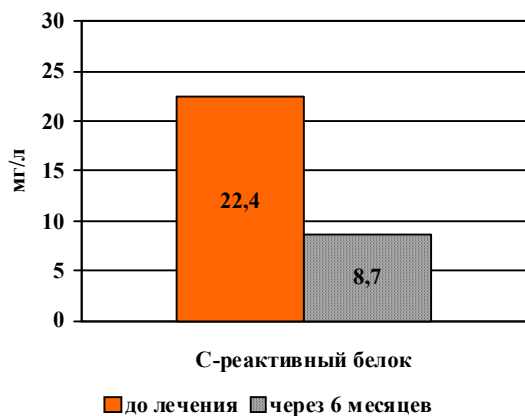


Рис. 4. Влияние терапии на уровень С-реактивного белка

Переносимость назначенной терапии расценивалась как «отличная» у 92,5% больных (побочные эффекты в течение периода наблюдения не возникали) и «хорошая» у 7,5% пациентов (на начальных этапах лечения отмечался незначительный дискомфорт в эпигастральной области, что не привело к необходимости отмены рекомендованного лечения, рис. 5).

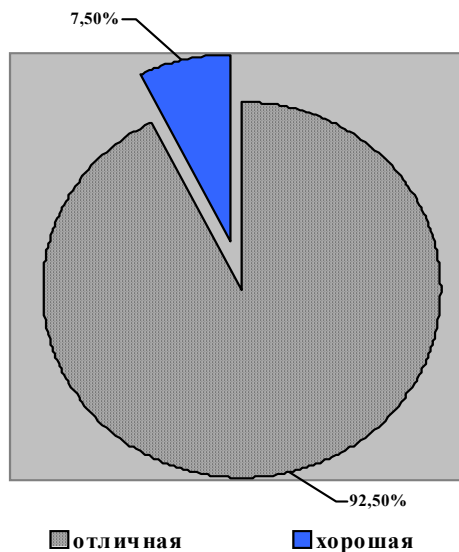


Рис. 6. Переносимость комплексной терапии

ВЫВОДЫ

1. Комплексное лечение пациентов с системным атеросклерозом (хронической ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей) и сахарным диабетом 2 типа улучшает качество жизни больных:

- уменьшение выраженности жалоб,
- уменьшение количества и длительности ангинозных приступов,
- снижение потребности в нитратах,
- увеличение дистанции «безболевого» ходьбы.

2. Комплексный подход к лечению больных с системным атеросклерозом (хронической ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей) и сахарным диабетом 2 типа приводит к достоверному уменьшению уровня глюкозы крови, С-реактивного белка, способствует тенденции к уменьшению толщины комплекса «интима-медиа», увеличению лодыжечно-плечевого индекса.

3. Применение препарата Аторвакор® 40 мг (производитель – фармацевтическая компания Фармак®) на фоне базисной терапии больных с системным атеросклерозом (хронической ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей) и сахарным диабетом 2 типа приводит к достоверному уменьшению уровня общего холестерина крови, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, коэффициента атерогенности, тенденции к увеличению уровня липопротеидов высокой плотности.

4. Комплексное лечение пациентов с системным атеросклерозом (хронической ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей) и сахарным диабетом 2 типа хорошо переносится пациентами и не вызывает побочных явлений, требующих отмены лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Братусь В.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром / В.В. Братусь, В.А. Шумаков, Т.В. Талаева. – К., 2004. – 576 с.
 2. Диагностика и лечение критической ишемии нижних конечностей: метод. рекомендации / (под ред. проф. Лялюк И.В., Сергеева О.А.). – Днепропетровск, 2008. – 28 с.
 3. Диагностика та лікування хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок, поєднаної з мультифокальним

атеросклерозом: метод. рекомендації (за ред. проф. Мішалова В.Г.). – К., 2007. – 64 с.
 4. Долженко М.Н. Диабетическое сердце: диагностика, лечение, прогноз / М.Н. Долженко, Н.А. Перепельченко // Мистецтво лікування. – 2008. - № 2. – С. 48-53.
 5. Коваленко В.Н. Дислипидемии: от факторов риска к коронарному атеросклерозу / В.Н. Коваленко // Здоров'я України. – 2010. - № 1. – С. 60.

6. Лутай М.И. Анализ медикаментозной терапии ишемической болезни сердца в Украине: результаты исследования PULSAR / М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко // Укр. кардіол. журнал. – 2010. - № 3. – С. 36-43.
7. Лутай М.И. Медикаментозне лікування стабільної стенокардії: метод. рекомендації робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України / М.И. Лутай, А.Ф. Лисенко. – К., 2008. – 62с.
8. Мишалов В.Г. Атеротромбоз: нужно ли напоминать о том, о чем знают все? / В.Г. Мишалов // Здоров'я України. – 2010. - № 1. – С. 52-53.
9. Мишалов В.Г. Руководство по ведению пациентов с заболеванием периферических артерий (нижних конечностей, почек, кишечника и абдоминальной аорты). Ч. I / В.Г. Мишалов, Н.Ю. Литвинова // Хірургія України. – 2006. - № 2. – С. 4-13.
10. Мишалов В.Г. Руководство по ведению пациентов с заболеванием периферических артерий (нижних конечностей, почек, кишечника и абдоминальной аорты). Ч. II / В.Г. Мишалов, Н.Ю. Литвинова // Хірургія України. – 2006. - № 3. – С. 13-21.
11. Недогода С.В. Выбор статина для гиполипидемической терапии с позиций клинической фармакологии и доказательной медицины (обзор литературы) / С.В. Недогода // Ліки України. – 2008. - № 7. – С. 73-75.
12. Нетяженко В.З. Дисліпідемія як фактор кардіоваскулярного ризику / В.З. Нетяженко, О.Г. Пузанова // Внутрішня медицина. – 2009. - № 3. – С. 93-110.
13. Соколова Л.К. Комплексная терапия больных с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом / Л.К. Соколова // Практична ангіологія. – 2009. - № 1. – С. 25-27.
14. Терещенко С.Н. Антитромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту / С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани // Трудный пациент. – 2008. - № 11. – С. 5-10.
15. ACCORD. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358, N 24. – P. 2544 – 2559.
16. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute / S.C.Jr. Smith, J. Allen, S.N. Blair [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2363 – 2372.
17. American Diabetes Association Position Statement. Standards of medical care in diabetes // Diabetes Care. – 2007. – Vol.30, Suppl. 1. – P. S4 – S41.
18. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) / K. Pyorala, T.R. Pedersen, J. Kjekshus [et al.] // Diabetes Care. – 1997. – Vol. 20. – P. 614-620.
19. Davidson C. Як діагностувати захворювання периферичних артерій? / С. Davidson // Внутрішня медицина. – 2009. - № 1-2. – С. 124-129.
20. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes / F.B. Hu, M.J. Stampfer, S.M. Haffner [et al.] // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25. – P. 1129-1134.
21. Grines C.L. The role of statins in reversing atherosclerosis; what the latest regression studies show / C.L. Grines // J. Interv. Cardiol. – 2006. – Vol. 19. – P. 3-9.
22. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, N 1. – P. 88-136.
23. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on Practice Guidelines on Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / K. Fox, M.A. Garcia, D. Adrissino [et al.] // Eur.Heart J. – 2006. - N 10. – P. 1-63.
24. Karalis D.G. Роль липидснижающей терапии в предупреждении ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / D.G. Karalis // Практична ангіологія. – 2009. - № 1. – С. 31 – 35.
25. Meta-analysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes / T.L. Gary, J.M. Genkinger, E. Gualler [et al.] // Diabetes Educator. – 2003. – Vol. 29. – P. 488-501.
26. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes / P. Gaede, P. Vedel, N. Larsen [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 383-393.
27. Physical activity/exercise and type 2 diabetes / R.J. Sigal, P.G. Kenny, D.H. Wasserman [et al.] // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 2518-2539.
28. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: A scientific statement from the American heart association and the American diabetes association / J.B. Buse, H.N. Ginsberg, G.L. Bakris [et al.] // Diabetes Care. – 2007. – Vol.30. – P. 162-172.
29. Risk Profile and Undertreatment of Peripheral Arterial Disease – 7,013 Patients from the International REACH Registry / D.L. Bhatt, P.G. Steg [et al.] // J. Amer. College Cardiology. – 2005. – Vol. 45, N 3, Suppl. 1. – P. 417A.
30. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23) / R.C. Turner, H. Milns, H.A.W. Neil [et al.] // BMJ. – 1998. – Vol. 316. – P. 823 – 828.
31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type II diabetes (UKPDS 33) // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 837-853.
32. Undertreatment of Atherothrombotic Patients Worldwide: Baseline Data from the REACH Registry // P.G. Steg, D.L. Bhatt [et al.] // J. Amer. College Cardiology. – 2005. – Vol. 45, N 3, Suppl. – 1. – P. 390A-391A.

УДК 613.2.032.33:615.356

**Г.В. Дзяк,
А.Л. Дроздов,
О.С. Кошелев,
О.М. Лозовик**

**ПОЛИВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ
ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ**

(лекция для врачей и студентов)

В мировой медицинской практике с 80-х годов активно используется применение поливитаминовых инфузионных комплексов для коррекции витаминдефицитных состояний. В связи с актуальностью витаминотерапии, в зарубежной медицинской практике всё более интенсивно изучается влияние витаминов и эффективное их использование в клинической практике. Созданы общества и ассоциации парентерального питания, разработаны национальные программы лечения с включением поливитаминовых препаратов в стандарты и схемы лечения заболеваний различного генеза. В соответствии с рекомендациями ESPEN (European

Society of Parenteral and Enteral Nutrition) и ASPEN (American Society of Parenteral and Enteral Nutrition), витамины являются обязательными компонентами при парентеральном питании, особенно комплекс витаминов А, В₁ (тиамин), С, Е, недостаток которых возникает особенно часто. Поливитаминные комплексы, содержащие в одной ампуле смесь жиро- и водорастворимых витаминов в средних и высоких дозах, приведены в таблице 1. Исключением из них является MVI Adult, используемый в Соединенных Штатах Америки с 80-х годов XX века в двух отдельных флаконах.

Таблица 1

Поливитаминовые комплексы для парентерального питания

	Реадон (10 мл)	Мультибионта (Multibinta N) (10 мл)	M.V.C. (1 мл)	M.V.I. Adult (10 мл) (в двух отдельных флаконах)	N.V.I. (10 мл)
A	10 000 МЕ	5500 МЕ	2000 МЕ	3300 МЕ	10 000 МЕ
B ₁	50 мг	10 мг	10 мг	6 мг	50 мг
B ₂	14 мг	10 мг	2,0 мг	3,6 мг	14 мг
B ₃	100 мг	40 мг	20 мг	40 мг	100 мг
B ₅	25 мг	25 мг	5 мг	15 мг	25 мг
B ₆	20 мг	15 мг	3 мг	6 мг	20 мг
C	500 мг	100 мг	100 мг	200 мг	500 мг
D ₃	1250 МЕ	-	200 МЕ	200 МЕ	1250 МЕ
E	6 мг	5 мг	1МЕ	10мг	6 мг
B ₁₂	-	-	-	5мкг	-
Биотин	-	-	-	60 мкг	-
Фолиевая кислота	-	-	-	600 мкг	-
К(филлоквинон)	-	-	-	150 мкг	-

Примечание: мультивитаминовые комплексы зарегистрированы и используются в следующих странах под различными фирменными названиями: Мультибионта (зарегистрирован в России (с 1993 года), Болгарии, Румынии, Германии, Македонии), N.V.I. (в Индии, Канаде, Мексике, Аргентине), M.V.I. Adult (в США, Австралии, Канаде), Реадон (в Украине с 2010 года).

Как видно из приведенной таблицы, биологическая активность поливитаминовых препаратов для парентерального питания определяется эффектами входящих в их состав витаминов, представляется целесообразным дать им краткую фармакологическую характеристику. В связи с тем, что к употреблению на территории

Украины разрешен только «Реадон» (Индия), в данной работе на его примере проведен анализ особенностей входящих в него витаминов и возможностей его использования.

1.1. Фармакологическая характеристика витаминов, содержащихся в препарате «Реадон».

Ретинола пальмитат, витамин А (ВА), транс-9,13-диметил-7-(1,1,5-триметилциклогексен-5-ил-6)-нонатеираен-7,9,11,13-ол.

В крови присутствует, в основном, ретинол (РФ) (около 200 мкг/л), находящийся только в плазме, в рыхлом соединении с плазматическими белками, в связи с чем гипопротейнемия любого происхождения снижает и концентрацию витамина. В ходе биотрансформации, в процессе обратимой реакции, Рт (витамин А-спирт) превращает в ретиналь (Рл) (витамин А-альдегид). Витамин А-альдегид, в свою очередь, превращается в витамин А-кислоту - ретиновую кислоту, являющуюся необратимым продуктом окисления ретинола.

Рт оказывает влияние на фоторецепцию и функции эпителиальных структур. Влияние ВА на фоторецепцию обусловлено его участием в построении зрительного пурпура. Рл соединяется со специфическим белком сетчатки — опсином, с образованием родопсина. Под влиянием энергии дневного света родопсин расщепляется на люмиродопсин и метародопсин. Последний, присоединяя воду, распадается на исходные компоненты — ретиналь и опсин. Высвобождающаяся при этом энергия возбуждает рецепторы зрительного анализатора. В темноте освобожденный в процессе фоторецепции Рл вновь вступает в реакцию с опсином, восстанавливая запасы родопсина. В процессе ресинтеза родопсина часть ретиналя теряется, восполняясь извне.

Установлено, что все три формы витамина А (Рт, Рл и ретиновая кислота) повышают количество митозов в эпителиальных клетках и препятствуют накоплению кератогиалина в них. Рт и его производные стимулируют эпителизацию и предотвращают избыточное ороговение эпителия. Возможно, это обусловлено тем, что ВА естественную составную часть эпителиальных клеток, способствующую синтезу РНК и сульфатированных мукополисахаридов, играющих важную роль в проницаемости клеточных и субклеточных мембран.

Используется для повышения остроты сумеречного зрения при патологическом его снижении и у здоровых лиц, профессия которых связана с напряжением зрения. Имеются сведения о благоприятных результатах лечения Рт пигментной дегенерации сетчатки и других форм ретиальной дегенерации. Применяется при блефаритах, ячменях, упорных конъюнктивитах, экзематозных и гнойничковых заболеваниях кожи век, туберкулезно-аллергическом воспалении

глаз, при ожогах, отморожениях, трофических язвах и других длительно неэпителизирующихся раневых процессах. При заболеваниях кожи, характеризующихся изменениями ороговения типа гипер- и дискератоза (кератоз устьев волосяных фолликулов, болезнь Дарье, ихтиоз, некоторые формы экземы), старческих кератозах и лейкоплакиях со склонностью к злокачественному перерождению. В последних двух случаях препараты Рт как местно, так и внутрь, применяют месяцами. Побочное действие чаще всего наблюдается при передозировке ВА, назначаемого детям с профилактической целью. У детей грудного возраста через 10-12 ч. после приема токсической дозы развивается острый гипервитаминоз А, характеризующийся внезапным повышением давления спинномозговой жидкости (без патологических изменений самого ликвора), выпячиванием родничков, сильной рвотой. У взрослых острый гипервитаминоз А выражается чаще всего в тяжелой головной боли, сонливости, нарушении зрения (диплопия); в тяжелых случаях развиваются судорожные припадки и сердечная слабость. Хронический гипервитаминоз А у взрослых развивается редко и протекает так же, как у детей.

Холекальциферол (ХКФ), витамин D₃, антирахитный.

Витамин D₃ (ВД) в форме полярных метаболитов локализуется преимущественно в мембранах как клеток, так и микросом, митохондрий и ядер. Влияние ВД проявляется только в условиях живого организма, так как действующим его агентом являются его биологически активные метаболиты. В печени из холекальциферола образуется 25-оксихолекальциферол. Это соединение в свою очередь превращается в почках в 1,25-диоксихолекальциферол, а затем в 1, 24, 25- триоксихолекальциферол.

ХКФ-лы регулируют фосфорно-кальциевый обмен, влияя на процессы транскрипции в клетках слизистой оболочки кишечника, стимулируют синтез Са-связывающих белков-переносчиков - пермеаз. Диоксипроизводное, кроме этого, стимулирует Са-зависимую АТФазу наружных мембран остеокластов, что приводит к мобилизации ионов Са. Еще одним аспектом действия данного соединения является его способность увеличивать реабсорбцию неорганического фосфата в почках. Необходимо подчеркнуть, что избыток ионизированного кальция в почках ингибирует 1-гидроксилазу и блокирует образование 1,25-диоксихолекальциферола. В реализации биологических эффектов ВД непосредственное участие принимает кальцийсвяз-

зывающий белок кальбидин D. Недостаток кальциферолов ведет к нарушению минерального обмена и связанных с ним процессов окостенения. Непосредственной причиной этого является утрата организмом способности к усвоению кальция и фосфора из пищевых продуктов. При введении VD потеря солей кальция и фосфора с калом быстро и значительно сокращается, а содержание их в крови возрастает. Опытами с ^{45}Ca установлено, что ХКФ обладает выраженной мембранной активностью: повышает проницаемость клеточных и митохондриальных мембран кишечного эпителия, облегчая чрезмембранный транспорт катионов кальция и других двухвалентных катионов. Усиление всасывания фосфатного аниона рассматривается как вторичный процесс, связанный с активацией всасывания кальция. Все эти реакции приводят к возрастанию произведения концентрации (Ca^{2+})

(HPO_4^-) в плазме крови. Увеличивается и захват этих ионов костной тканью, т. е. усиливаются процессы оссификации.

Применяется для профилактики и лечения рахита, лечения остеомаляции различного происхождения и некоторых остеопорозов, метаболической остеопатии, переломов костей в случаях замедленной консолидации костной мозоли, для предотвращения потери кальция костями и зубами, ускорения кальцификации туберкулезных очагов, для лечения спазмофилии.

Альфа-токоферола ацетат (α ТФ), витамин E (VE), 6-ацетокси-2-метил-2-(4,8,12-триметилтридецил)-хроман.

Установлено, что α ТФ улучшает питание и сократительную активность миокарда, т.е. оказывает кардиотрофическое и кардиотоническое действие. Считают, что эти эффекты зависят не только от обменных влияний токоферола, но и от его активного капиллярорасширяющего действия. Кроме того, установлено, что под влиянием VE существенно снижается потребление кислорода миокардом, что позволяет использовать VE для лечения атеросклероза. Считается, что одним из основных механизмов атерогенеза является усиление свободнорадикального окисления, с накоплением в организме агрессивных перекисей липидов, повреждающих мембраны эндотелия сосудов. Мощные антиоксиданты токоферилхинон и токоферилгидрохинон сдерживают свободнорадикальное окисление, препятствуют накоплению перекисей липидов и, тем самым, снижают интенсивность атерогенеза. При этом отмечается уменьшение холестеринемии, коэффициента холестерина — фосфолипиды, а в

эксперименте — даже меньшая выраженность атеросклеротических поражений аорты.

В качестве средства заместительной терапии VE широко применяют в акушерско-гинекологической практике для лечения самопроизвольных и угрожающих абортот и недонашивания беременности. Своеобразной формой профилактики этой патологии является так называемая предзачаточная токоферолотерапия. В этих случаях токоферол рекомендуется принимать обоим супругам; причем женщине длительнее. Прием α ТФ до зачатия и в ранние сроки беременности предотвращает гибель (резорбцию) плода и аборт. Препарат назначают в случае затянувшегося периода полового созревания, с расстройствами менструального цикла, и при ювенильных кровотечениях.

VE широко применяют в качестве своеобразного адаптогена в гериатрической практике, приводящего к улучшению общего состояния, повышению функций сердечно-сосудистой системы и скелетных мышц. Особенно четко адаптогенный эффект α ТФ проявляется у женщин в климактерический период: менее болезненными становятся явления выпадения, в какой-то степени регламентируется цикл, снижается утомляемость, исчезают нервозность, бессонница, сердцебиения и синдром прилива.

Тиамин гидрохлорид (ТА), витамин B₁ (ВВ₁), 4-метил-5- β -оксиэтил-N-(2-метил-4-амино-5-метилпиримидил)-тиазолий гидрохлорид.

В настоящее время основным проявлением коферментной функции ТА считается кардиотрофическое влияние. Установлено, что кокарбоксилаза (КоК), составляющая около 80 % от общего количества ВВ в организме, принимает активное участие в декарбоксилировании α -кетокислот, в первую очередь пировиноградной и α -кетоглутаровой. В ходе этих превращений нивелируется токсическое влияние не только пировиноградной кислоты, но и ацетальдегида. С другой стороны, показано, что система $\text{ТМФ} \leftrightarrow \text{ТДФ} \leftrightarrow \text{ТТФ}$ активно участвует в переносе фосфорных остатков и, таким образом, может рассматриваться как важный компонент системы энергетического обмена. Экспериментально доказано, что КоК расширяет венечные сосуды сердца. Улучшение кровоснабжения миокарда сопровождается повышением напряжения кислорода в его тканях, что заметно улучшает общее течение окислительно-восстановительных процессов в сердечной мышце. Наряду с улучшением трофики миокарда возрастает и его сократительная активность, т.е. вслед за кардио-

трофическим развивается и кардиотонический эффект КоК. Особенно ярким является влияние ТА на периферическую нервную систему. Известно, что при воспалительных процессах (невриты, в том числе алкогольный полиневрит, плекситы, радикулиты) и травмах в аксонах периферических нервов нарушается обмен углеводов и накапливаются продукты их окисления, два из которых — пируват и ацетальдегид — способствуют развитию болевого синдрома. Под влиянием ВВ₁ нормализуется углеводный обмен в нервной ткани, снижается количество промежуточных метаболитов, в результате угасает болевой синдром и восстанавливается функция нервов. Нормализации функций периферических нервов способствует и угнетение ТА активности холинэстеразы. Это создает условия для более длительного воздействия ацетилхолина на соответствующие рецепторы, т. е. облегчается передача импульсов в холинергических синапсах. В последнее время большое значение придается гипогликемическому эффекту ВВ₁. При его оральном и парентеральном введении снижаются содержание глюкозы и уровень молочной кислоты в крови. Одновременно отмечается и значительное увеличение толерантности организма к глюкозе. Гипогликемическое действие связывается преимущественно с КоК (ТДФ), но присуще также ТМФ и самому ТА. Особенно ярко гипогликемический эффект ВВ₁ выражен при сахарном диабете, нормализуя углеводный обмен, КоК создает благоприятный фон для действия инсулина, что снижает инсулинорезистентность у части больных.

Применяется при сердечной недостаточности различной этиологии.

При периферических невритах различного происхождения, энцефалопатии Вернике, хроническом алкоголизме, алкогольных полиневритах, в комплексном лечении сахарного диабета. Внутривенное введение кокарбоксилазы эффективно при ацидотическом состоянии у больных сахарным диабетом.

Побочное действие проявляется в анафилактическом шоке с потерей сознания, коллапсом. В менее тяжелых случаях - аллергическая реакция (с кишечной геморрагией, типичными приступами бронхиальной астмы, с характерным удушьем и за грудиной сжимающей, иногда с судорогами). Чаще аллергия проявляется в поражении кожи и слизистых оболочек, крапивнице, зуде, иногда в отеке Квинке.

Рибофлавин (РФ), Витамин В₂ (ВВ₂), антидерматический

После соответствующей биотрансформации в

коферментные формы проявляет окислительно-восстановительные свойства, способствуя транспорту водорода в процессах тканевого дыхания. Нормализует нарушенный обмен жиров, участвует в обмене углеводов, аминокислот, железа, порфиринов, в кроветворной деятельности костного мозга.

Разностороннее участие в обменных процессах обеспечивает РФ широкое применение в клинической практике: при вирусных гепатитах, циррозах, функциональных изменениях печени, возникающих вследствие недостаточности кровообращения. Препараты ВВ₂ назначают при заболеваниях сердца, кожных заболеваниях, в офтальмологической практике, при хронических энтеритах, нарушении всасывания жиров, стенозах.

Недостаточная активность ферментов биотрансформации РФ нередко является причиной эндогенного В₂-гиповитаминоза. При этом снижаются аппетит, масса тела, отмечаются головная боль, чувство жжения кожи, острая боль в глазах, нарушение сумеречного зрения, болезненность в углах рта (угловой стоматит), развиваются себорейный дерматит носогубных складок, конъюнктивит, блефарит, васкуляризация роговицы, помутнение хрусталика, нарушаются функции печени и кишок.

Пантотеновая кислота (ПК), витамин В₅ (ВВ₅), D-пантенол.

Биологически активным метаболитом ВВ₅ является D-пантенол. ПК, являясь незаменимой составной частью коэнзима А, участвует в синтезе, активации и окислении жирных кислот и нейтральных жиров, в превращениях цикла Кребса, лимонной и уксусной кислот. ВВ₅ принимает участие в ацелировании холина, образующийся ацетилхолин является медиатором парасимпатической нервной системы. ПК облегчает и увеличивает всасывание калия из кишок, улучшая тем самым проведение возбуждения в синапсах. Установлено стимулирующее участие ВВ₅ в синтезе кортикостероидов.

Применяется при различных патологических процессах, связанных с дискоординацией обмена: токсикозах беременности, трофических язвах, особенно диабетического генеза, аллергических реакциях; при заболеваниях периферических нервов – невралгиях, полиневритах, парестезиях, в комплексном лечении больных эпилепсией.

Ниацин (НА), витамин РР, витамин В₃ (ВВ₃), пиридинкарбоновая-3-кислота.

НА в организме (наиболее интенсивно в печени) превращается в **ниацинамид**, который

присоединяется к 5-фосфорибозо-1-дифосфату с образованием никотинамидмононуклеотида (НМН).

НМН является предшественником НАД (никотинамидадениндинуклеотида) и НАДФ (никотинамидадениндинуклеотидфосфата). Данный витамин оказывает выраженное влияние на функции головного мозга, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения и систему крови.

Заметно воздействует на взаимоотношения раздражительного и тормозного процессов в головном мозге. При повторных введениях ВВ₃ ускоряется выработка и повышается стойкость отрицательных (тормозных) условных рефлексов, особенно у животных со слабым типом высшей нервной деятельности, а также у детей. Вслед за упрочением дифференцировок изменяются и положительные условные рефлексы: латентные периоды их сокращаются, а величины ответов возрастают. При предъявлении одинаковой задачи лица, получавшие НА, выполняли больший объем умственной работы с меньшим количеством ошибок, чем лица, не получавшие его. В условиях патологической слабости тормозного процесса (неврозы, истерия, психотические состояния) усиление, с помощью ВВ₃, процессов внутреннего торможения проявляется еще более заметно.

Под воздействием НА активируются процессы фибринолиза, замедляется свертывание крови, проявляется кардиотрофическое действие, усиление сократительной активности миокарда и некоторое урежение пульса. На фоне действия НА нормализуются секреторная и моторная функции желудочно-кишечного тракта: стимулируется секреция и выделение желчи, кишечное пищеварение, дезинтоксикационная функция печени (образование парных соединений, глюкуронидов, ацетилирование и метилирование токсических веществ). ВВ₃ активирует процессы эритропоэза, гемоглобинообразования, мобилизацию железа из тканевых депо.

Механизм фармакодинамических эффектов НА обусловлен тем, что азот пиридинового кольца никотинамидных коферментов способен переходить из четырехвалентного положительно заряженного в трехвалентный. При этом меняется расположение двойных связей в кольце, что создает возможность обратимого присоединения и дальнейшей передачи атома водорода в дыхательной цепи, т. к. НАД и отчасти НАДФ являются ее первым звеном. НА стимулирует продукцию тироксина и усиливает функцию коркового вещества надпочечников, обладает гипогликемическим действием.

В клинической практике используется при пеллагре, легких формах диабета, при заболеваниях печени (циррозах, острых и хронических гепатитах), сердца, при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, энтероколитах, при вяло заживающих ранах и язвах. При спазмах сосудов конечностей, почек, головного мозга, ишемическом инсульте, при невритах лицевого нерва, при атеросклерозе (в том числе сосудов мозга), инфекционных и других заболеваниях.

В больших дозах ВВ₃ (3-4 г в день) снижает содержание триглицеридов и бета – липопротеидов в крови. У больных с гиперхолестеринемией под влиянием НА уменьшается отношение холестерина/фосфолипиды в липопротеидах низкой плотности.

Пиридоксина гидрохлорид (ПГ), Витамин В₆ (ВВ₆), 2-метил-3-окси-4,5- -ди- (оксиметил) пиридина гидрохлорид.

В тканях ПК превращается в биологически активные формы путем фосфорилирования, осуществляемого при участии специфического фермента пиридоксалькиназы. В результате фосфорилирования образуются пиридоксинфосфат, пиридоксальфосфат и пиридоксаминфосфат, обладающие коферментными функциями. Дальнейшим превращением подвергается пиридоксальфосфат. Продукты его превращений, 4-пиридоксильная кислота и 5-фосфопиридоксильная кислота, являются конечными продуктами и выделяются через почки. Кроме них, в моче обнаруживаются лактон 4-пиридоксильной кислоты, свободные пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин.

ПГ оказывает влияние на функции сердечной мышцы, печени, гемопоэза. Кардиотонический эффект проявляется в улучшении сократительной функции миокарда, замедлении ритма сердца. При интоксикационных и инфекционных гепатитах под влиянием ВВ₆ увеличивается желчеотделение и элиминация желчных пигментов, улучшаются углеводная, белковая и дезинтоксикационная функции печени. При атрофическом циррозе в результате применения ПГ установлен рост альбуминовой фракции белков крови. ВВ₆ является стимулятором гемопоэза только в случае токсического поражения красного кровяного ростка. Заметно более выражено влияние ПГ на лейкопоэз, связанный с миелоидным кроветворением, используется при агранулоцитозе, алейкиях, сопутствующих истинной лучевой болезни или передозировке при рентгенотерапии.

Основная функция ВВ₆ — участие в обмене аминокислот. В качестве кофермента пиридоксальфосфат обеспечивает главнейшие превращения аминокислот (декарбоксилирование, переаминирование и дезаминирование), что подготавливает строительный материал для синтеза нуклеиновых кислот и различных белков, в том числе миоглобина и гемоглобина. Возможно, это обеспечивает кардиотонический и гемопозитивный эффекты ПГ. Пиридоксальфосфат участвует в обмене глутаминовой кислоты, ГАМК и серотонина, соединений, которые оказывают непосредственное влияние на течение процессов возбуждения и торможения в головном мозге. С другой стороны, пиридоксальфосфат регулирует и декарбоксилирование диоксифенилаланина (ДОФА), т.е. принимает прямое участие в синтезе катехоламинов, обеспечивающих деятельность головного мозга. При дефиците ВВ₆ возникают эпилептиформные припадки.

ПГ назначают: при миокардиодистрофии различного происхождения, миокардиосклерозе, недостаточности кровообращения II А — III стадии; в комплексном лечении истощающих инфекций (туберкулез, бруцеллез и др.), при ожоговой болезни, поражении проникающей радиацией; при токсических апластических анемиях, агранулоцитозе и других токсических алейкиях, при лучевой болезни; при вирусном и других формах гепатита, при различных интоксикациях, включая токсикозы беременности (особенно первой ее половины), при родовой травме и конвульсиях у новорожденных, при черепно-мозговых травмах.

ВВ₆ применяют для предотвращения токсического действия ряда лекарственных препаратов (фтивазида и других противотуберкулезных средств, метилтиоурацила, сульфаниламидов и др.).

Уже в ранних стадиях гипервитаминоза В₆ могут появляться кожная сыпь, резкое головокружение и судорожные приступы, заставляющие отказаться от дальнейшего введения пиридоксина.

Кислота аскорбиновая (АсК), Витамин С (ВС), противоязвенный γ-лактон 2,3-дигидро-L-гулоновой кислоты.

АсК активно участвует во многих окислительно-восстановительных реакциях, создавая с дигидроаскорбиновой кислотой систему переноса атомов водорода. При этом активируется ряд ферментов, содержащих тиоловые и дисульфидные группы, меняется валентность металлов (в частности, $\text{Cu}^{2+} \rightarrow \text{Cu}^+$), усиливается течение окислительно-восстановительных про-

цессов. В результате ВС оказывает неспецифическое общестимулирующее влияние на организм. Активирует деятельность желез внутренней секреции; облегчает включение железа в ферритин; участвует в обмене углеводов, усиливая окисление глюкозы; увеличивает катаболизм холестерина; повышает адаптационные способности организма и его сопротивляемость к инфекциям. Участвует в формировании коллагена путем гидроксирования аминокислоты пролина, уже включенного в белок. Благодаря усилению синтеза коллагена, АсК стимулирует процессы регенерации, укрепляет капилляры. Широко применяется как вспомогательное средство для лечения острых и хронических инфекций, лучевой болезни, геморрагических диатезов, острого нефрита, капилляротоксикоза и других нарушений проницаемости капилляров, заболеваний сердца, печени, легких, пищеварительного аппарата, промышленных отравлений свинцом, ртутью, бензолом. При длительном введении даже в терапевтических дозах вызывает значительные изменения в организме. В первую очередь, резко снижается проницаемость капилляров и гистогематических барьеров, в связи с чем ухудшается питание тканей и органов, в том числе обмен жидкости в передней камере глаза, снижается функция органа зрения. Нарушается и питание эмбриона, что в эксперименте вызывает выкидыши, а у женщин является одной из важных причин патологии беременности. Имеются также доказательства повышения уровня эстрогенов в организме беременных женщин под влиянием ВС. Повышается протромбинемия, что ведет к значительному ускорению свертывания крови и предрасполагает к тромбообразованию. Дополнительное введение АсК в рацион дошкольников способствует увеличению основного обмена. В случае назначения в массивных дозах (0,5 г и более) могут развиваться уменьшение числа эритроцитов и значительный нейтрофильный лейкоцитоз с резкой лейкопенией. Даже при однократном введении в большой дозе возникают тахикардия и изменения зубца Т на ЭКГ. Длительное введение в больших дозах стойко закрепляет нарушение трофики миокарда: на ЭКГ постоянно отмечаются инвертированные и заостренные зубцы Т. Основой всех этих изменений является патологический сдвиг в обменных процессах, в частности, в ряде органов снижается активность тканевых дегидрогеназ. В результате резко повышается смертность, например, среди животных, которым до воздействия ионизирующей радиации вводили АсК. Наконец, показано, что

после длительного потребления кислоты аскорбиновой в умеренно увеличенных количествах человеческий организм становится необычайно чувствительным к самому ничтожному ее дефициту, что проявляется в развитии острого авитаминоза С.

1.2. Особенности клинического применения витаминного комплекса «Реадон».

Использование препарата «Реадон» (ПрР), как типичного представителя поливитаминных комплексов для парентерального питания, имеет ряд отличительных черт, обусловленных его составом, путем введения, дозировкой и показаниями к применению.

Состав ПрР характеризуется наличием в одной ампуле водного раствора жиро-(А, D, E) и водорастворимых (В₁, В₂, В₃, В₅, В₆ и С) витаминов. Ряд из этих витаминов используется в качестве комплексных солей (тиамина гидрохлорид, рибофлавина натрия фосфат, пиридоксина гидрохлорид), которые в сыворотке крови ускоренно освобождают сами витамины по сравнению с «истинными» солями. Другие соединения являются либо продуктами биотрансформации (ниацинамид, Д-пантенол), либо наиболее активными (холекальциферол) формами витаминов. В обоих случаях это способствует ускорению развития более выраженных биологических эффектов витаминов.

Существенный вклад в особенности использования ПрР вносит парентеральное применение. На первых этапах представлялось, что оно само по себе обеспечивает ускорение развития дей-

ствия комплекса. Однако по мере накопления знаний об особенностях фармакокинетики конкретных витаминов оказалось, что данный путь введения позволяет решить более глубокие проблемы. Внутривенное введение ПрР позволяет обеспечить поступление в организм α-токоферола (прекращающееся при печеночной недостаточности или облитерации желчных ходов) и ниацинамида (всасывающегося из кислой среды привратниковой части желудка и из пищевого комка в самых верхних отделах двенадцатиперстной кишки). Обеспечивает непосредственное пополнение свободной сывороточной фракции ретинола при гипопротеинемиях любого происхождения, вызывающих А-витаминную недостаточность. Обеспечивает ускоренное поступление в больших количествах холекальциферола к базальным мембранам проксимальных извитых канальцев почек, рассматриваемым в качестве ведущего локуса воздействия VD на организм.

Дозировки витаминов, входящих в ПрР, отличаются (табл. 2) большими значениями, по сравнению с традиционными для бывшего СССР и стран СНГ, однако не превышают разрешенные в них максимальные разовые и/или суточные дозы.

Первоначальная сфера применения данных поливитаминных препаратов, связанная с проведением парентерального питания, за прошедшие почти 50 лет использования значительно расширилась.

Таблица 2

Сравнение доз витаминов, использованных в Реадоне, и фармакотерапевтических доз витаминов, рекомендованных в Украине

№ п/п	Название витаминов			Дозы витаминных препаратов		
	по химической природе	буквенное обозначение	реадон	профилактическая	максимальная терапевтическая	максимальная суточная
1.	Тиамина гидрохлорид	В ₁	0,050	0,002	0,050	0,100
2.	Рибофлавина натрия фосфат	В ₂	0,014	0,003	0,010	0,050
3.	Ниацинамид/ниацин	В ₃	0,100	0,025	0,100	0,300
4.	Д-пантенол	В ₅	0,025	0,012	0,040	0,080
5.	Пиридоксина гидрохлорид	В ₆	0,020	0,0025	0,050	0,100-0,300*
6.	Аскорбиновая кислота	С	0,500	0,050-0,100	0,500	1,000 и выше
7.	Ретинола пальмитинат	А	10 000 МЕ	5000 МЕ	50 000 МЕ	100 000 МЕ
8.	Холекальциферол	Д ₃	1250 МЕ	1000 МЕ	50 000 МЕ	100 000 МЕ** и выше
9	α-токоферола ацетат	Е	0,006	0,005	0,100	0,300

Примечание: * суточные дозы 0,2-0,3 витамина В₆ применяются при лечении паркинсонизма, инволюционных депрессий или психозов в гериатрической практике; ** суточные дозы 1 млн. МЕ используются при "ударном методе" лечения рахита III степени, профилактике тетании, обусловленной нарушением функции паращитовидных желез, псориазе, остеомаляции, обусловленной нарушениями Са²⁺ обмена, некоторых форм туберкулеза и др.

Однако в его основе (по-прежнему) лежит компенсация дефицита витаминов А, В₁, В₂, В₃, В₅, В₆, С, D₃, Е, наблюдающегося при гипо- и авитаминозах, связанных с несбалансированным или односторонним питанием, при относительных гиповитаминозах, возникающих при беременности, интенсивной физической нагрузке, экстремальных воздействиях, неблагоприятных условиях обитания или жизнедеятельности, включая целенаправленную деятельность больших контингентов людей, например, при проведении длительных аварийно-спасательных работ.

Показаниями к применению ПрР служат: длительные инфекционные заболевания, коматозные состояния; онкогематологические заболевания: замедленная регенерация тканей после травм и операций, ран, разрывов, переломов; периферическая нейропатия, диабетическая нейропатия; алкогольные полиневриты, полинейропатии разной этиологии, невриты и невралгии (ишиас, люмбаго, плекситы, междуреберная нев-

ралгия, парез лицевого нерва, другие неврологические нарушения и состояния дефицита разной этиологии); ПрР применяется также в составе комплексной послеоперационной терапии.

ПрР используется у пациентов, находящихся на полном парентеральном питании, когда прием пищи невозможен по разным причинам (абдоминальные фистулы, тяжелые ожоги, тяжелые случаи, болезнь Крона и язвенного колита и др.); замедленный и усложненный энтеральный прием пищи: стенозы пищевода и желудочно-кишечного тракта, коматозные случаи, длительная рвота), диета при кахексии при онкологических заболеваниях, общеукрепляющей терапии, в т.ч. при возобновлении витаминного баланса при истощении, в период после перенесенных заболеваний, при астенических состояниях; в составе комплексной терапии для восстановления витаминного баланса за счет интенсивного энтерального питания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baker H. Oral versus intramuscular vitamin supplementation for hypovitaminosis in the elderly / H. Baker, O. Frank, S.P. Jaslow // *Am. Geriatr. Soc.* – 1980. – Vol. 28, N 1. – P. 42-45.
2. Fujii A. Effect of vitamin B complex on neurotransmission and neurite outgrowth / A. Fujii, H. Matsumoto, H. Yamamoto // *Gen. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 27, N 6. – P. 995-1000.
3. Homocysteine in patients with rheumatoid arthritis in relation to inflammation and B-vitamin treatment / A. Yxfeldt, S. Wallberg-Jonsson, J. Hultdin, S. Rantapaa-Dahlqvist // *Scand. J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 32, N 4. – P. 205-210.
4. McCully K.S. Homocysteine, vitamins, and prevention of vascular disease / K.S. McCully // *Mil. Med.* – 2004. – Vol. 169., N 4. – P.325-329.
5. Pellagra encephalopathy following B-complex vitamin treatment without niacin / S. Pitsavas, C. Andreou, F. Bascialla, V.P. Bozikas [et al.] // *Int. J. Psychiatry Med.* – 2004. – Vol. 34, N 1. – P. 91-95.
6. The B-vitamins in malnutrition with alcoholism. A model of intervitamin relationships / D.K. Dastur, N. Santhadevi, E.V. Quadros, F.C. Avari [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 1976. – Vol. 36, N 2. – P. 143-159.
7. Thiamine, pyridoxine, cyanocobalamin and their combination inhibit thermal, but not mechanical hyperalgesia in rats with primary sensory neuron injury / Z.B. Wang, Q. Gan, R.L. Rupert, Y.M. Zeng [et al.] // *Pain.* – 2005. – Vol. 114, N 1-2. – P. 266-277.
8. Treatment of diabetic neuropathic pain with gabapentin alone or combined with vitamin B complex. preliminary results / R. Medina-Santillan, G. Morales-Franco, J. Espinoza-Raya, V. Granados-Soto [et al.] // *Pro. West. Pharmacol. Soc.* – 2004. – Vol. 47. – P. 109-112.
9. Vitamin B intake and status in healthy Havanan men, 2 years after the Cuban neuropathy epidemic / J. Arnaud, P. Fleites-Mestre, M. Chassagne, T. Verdura [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2001. – Vol. 85, N 6. – P. 741-748.



УДК 616.379-008.64-08:615.272

**Т.А. Перцева,
Н.О. Перцева,
Н.А. Мищенко,
Е.В. Братусь**

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА

Днепропетровская государственная медицинская академия

Ключевые слова: сахарный диабет, метаболическая терапия
Key words: diabetes mellitus, metabolic therapy

Резюме. У статті наведені результати клінічної апробації препарату Дибикор (таурин 500м) російської компанії ПИК-Фарма у 30 хворих на цукровий діабет 1 і 2 типу. Застосування Дибикору в комплексному лікуванні цукрового діабету позитивно вплинуло на показники вуглеводного та ліпідного обмінів, поліпшило загальне самопочуття пацієнтів та показало добрий профіль переносності і безпеки.

Summary. In the article results of clinical testing of medicinal agent Dibicor (taurin 500m) manufactured by company PIK-Pharma, Russia in 30 patients with diabetes type 1 and 2 are presented. Dibicor usage in a combined treatment of diabetes mellitus positively impacted findings of carbohydrate and lipid exchanges, improved general state of patients, showed good profile of tolerance and safety.

Современная диабетология имеет в своем арсенале большое количество как хорошо изученных, так и инновационных групп препаратов, которые активно применяются для лечения сахарного диабета и его осложнений. Однако, по данным Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) и Американской диабетической ассоциации (ADA) [4], около двух третей пациентов с диабетом не достигают удовлетворительной компенсации, что требует дальнейшего поиска препаратов, способных обеспечить адекватный контроль гликемии, снизить риск макро- и микрососудистых осложнений, а также оказать терапевтический эффект при возникновении вышеназванных.

Анализ международного фармацевтического рынка, а также медицинских публикаций свидетельствует о возрастающем интересе к возможностям применения аминокислот в лечебных целях. Можно лишь коротко перечислить некоторые направления исследований: фармакологические свойства фенилаланина, аденозилметионин при депрессии; аденозилметионин в качестве гепатопротектора; ацетилцистеин как антиоксидант, гепатопротектор, нефропротектор, муколитик; иммуномодулирующее действие лизина, положительный эффект лизина при герпетической инфекции; применение аргинина при эндотелиальной дисфункции и заживлении язв кожи, действие аргинина на агрегацию тромбоцитов; терапевтический потенциал триптофана как предшественника нейротрансмиттера серотонина, триптофан в терапии болезни Паркинсона; глутамин как средство восстановления пищевого потенциала; гистидин при ревма-

тоидном артрите, аллергии; действие ВСАА (branch chained amino acids) при циррозах печени, заболеваниях почек, у пациентов, находящихся на диализе [5, 9].

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины зарегистрировано более 30 различных лекарственных препаратов, состав которых представлен аминокислотами в различных комбинациях и в качестве моносоединений. Препараты нашли широкое применение в лечении различных нозологий.

Разносторонний научный интерес в последнее время прикован к серосодержащей аминокислоте таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота, $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{H}$). Имеется достаточно большое число работ, демонстрирующих широкий спектр эффектов фармакологически активных доз этого соединения [3, 10, 11, 14]. Свойства этого соединения позволяют использовать лекарственные препараты на его основе как эффективные средства при поражениях печени, патологии сердечно-сосудистой системы, заболеваниях центральной нервной системы, катарактах и ретинопатии, сахарном диабете, метаболическом синдроме, интоксикациях, а также наркомании и алкоголизме, пострадиационном поражении [10, 13], изучаются возможности применения таурина при климактерическом синдроме, аутоиммунном тиреоидите, неврологических заболеваниях [17].

Таурин является для человека относительно незаменимым нутриентом, то есть, может синтезироваться из других серосодержащих аминокислот и их производных (глутатиона, метионина, цистеина, цистина) в присутствии витамина В6. Суточная потребность в таурине

составляет 400 мг. Основным источником поступления таурина в организм – морепродукты. Существуют данные о широком распространении дефицита таурина в популяции [11]. Доказано избыточное выведение таурина из организма при различных состояниях и нарушениях обмена. По данным, полученным в результате обследования пациентов с сахарным диабетом, экскреция таурина с мочой была выше, чем в контрольной группе, что может быть связано со снижением канальцевой реабсорбции таурина. Также имело место снижение всасывания таурина в тонком кишечнике. Исследователи предполагают, что при сахарном диабете имеет место снижение активности белка-переносчика, которое способствует развитию недостатка поступления и увеличению потерь аминокислоты организмом. Таким образом, дополнительный прием таурина при сахарном диабете является патогенетически обоснованным [10, 14].

К наиболее важным физиологическим эффектам таурина относятся образование желчных кислот, экскреция холестерина, влияние на внутриклеточное осмотическое давление, регуляцию клеточного объема, ингибирование фосфорилирования белков, регуляция натрий–кальциевого обмена. Кроме того, таурин оказывает антиоксидантное действие за счет удаления свободных радикалов, противовоспалительный эффект, связанный с образованием производного тауринмонохлорамина, под влиянием которого значительно снижается продукция многих цитокинов, вызывает ингибирование апоптоза [3].

Свыше 50% пула свободных аминокислот в сердечной мышце представлено таурином, который обладает антиаритмическим, хронотропным и инотропным эффектами. Эти свойства таурина, по-видимому, обусловлены изменяющим транспорт ионов кальция связыванием таурина с саркоплазматическими мембранами, специфическими эффектами в отношении фосфолипидов мембран или степени их связывания с рецепторами [12]. Общий анализ эффектов таурина на систему гемостаза позволяет сделать заключение о том, что он обладает антикоагулянтным действием [15].

Считают, что благоприятный эффект таурина в отношении уменьшения степени атерогенеза в основном определяется его связыванием с желчными кислотами. Таурокоњьюгаты желчных кислот обладают холеретическим действием, повышают текучесть желчи и предупреждают холестаз [10, 12]. Существуют данные, что назначение таурина достоверно снижает уровень

холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и массу тела [2, 8].

В экспериментах показано, что гипогликемическое действие таурина связано с его способностью обратимо и специфически связываться с рецепторами инсулина. Связывание таурина с инсулиновыми рецепторами зависит от уровня pH. По литературным данным, назначение таурина позволяет снизить суточную дозу вводимого инсулина на 2–8 ЕД. Показано также, что таурин *in vivo* потенцирует эффект инсулина, активируя утилизацию глюкозы в сердце, вызывая повышение фруктозо1,6-дифосфата, лактата и усиление окисления цитоплазматического NADH. Таурин *in vivo* оказывает стимулирующее действие на выделение поджелудочной железой инсулина без участия адренергических рецепторов, активирует выброс инсулина в кровь по цАМФзависимому механизму. Кроме того, приём таурина оказывает адреналин-сохраняющее действие на надпочечники при стрессе, в среднем на 30% подавляет подъем уровня сахара в крови [10, 11, 15].

Таким образом, комплекс выполняемых таурином функций делает его применение патогенетически обоснованным в комплексном лечении эндокринной патологии, такой, как сахарный диабет, метаболический синдром, что послужило основанием для проведения нами клинической апробации препарата Дибикор (таурин 500 мг) Российской компании ПИК-ФАРМА на базе кафедры факультетской терапии и эндокринологии Днепропетровской государственной медицинской академии в 9 ГКБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами обследовано 30 пациентов с сахарным диабетом: 15 с СД 1 и 15 с СД 2 типа, из них 17 женщин и 13 мужчин. Средний возраст пациентов с СД 1 типа - $35,75 \pm 3,3$ года, с СД 2 типа - $62,17 \pm 1,15$ года. Стаж заболевания у пациентов с СД 1 типа составил $11,5 \pm 2,6$ года, с СД 2 типа - $7,17 \pm 1,54$ года. 100 % пациентов с СД 2 типа имели сопутствующую патологию ИБС, ГБ и по критериям International Diabetes federation (IDF) 2005 соответствовали метаболическому синдрому. В исследование не включались пациенты с декомпенсированным сахарным диабетом, тяжелыми нарушениями функции почек и печени, выраженными осложнениями диабета (табл. 1).

Всем пациентам в начале и в конце исследования проводилась регистрация антропометрических показателей (масса тела, рост, индекс массы тела, окружность талии (ОТ), окружность

бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ). Выполнялось офисное измерение артериального давления, мониторингирование показателей углеводного обмена (глюкозы крови натощак, гликозилированного гемоглобина, содержания инсулина), липидного обмена: общего холестерина, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВС), микроальбуминурии. Обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Использовали пакет статистических программ Microsoft Excel 2007, Statistica. За статистическую достоверность различий принимали $p \leq 0,05$.

Таблица 1

Клинико - демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Сахарный диабет 1 тип M±m	Сахарный диабет 2 тип M±m
Число больных	15	15
Мужчины	7	6
Женщины	8	9
Средний возраст, годы	35,75 ± 3,3	62,17 ± 1,15
Стаж диабета, годы	11,5 ± 2,6	7,17 ± 1,54
Масса тела, кг	68,5 ± 4,03	87,09 ± 5,52
Рост, см	170 ± 0,02	163 ± 0,02
Индекс массы тела, кг/ м ²	23,47 ± 0,87	32,94 ± 2,2
ОТ, см	Ж - 75,3 ± 3,39, М - 88,5 ± 5,67	Ж - 104,75 ± 4,5, М - 124,5 ± 4,5
ОБ, см	Ж - 99,3 ± 1,59, М - 100,25 ± 3,66	Ж - 116,38 ± 5,6, М - 123 ± 4,15
ОТ/ОБ	Ж - 0,76, М - 0,88	Ж - 0,9, М - 1,01
Систолическое АД, мм рт.ст.	126 ± 3,71	146,5 ± 4,48
Диастолическое АД, мм рт.ст.	81,5 ± 2,4	91 ± 3,5

Всем пациентам был назначен курс лечения препаратом Дибикор, содержащим таурин, в дозе 500 мг 2 раза в сутки за 20 минут до еды в течение 3 месяцев. Пациенты с сахарным диабетом 1 типа, согласно приказу МОЗ Украины от 22.05.2009 №356, получали инсулинотерапию препаратами генноинженерных инсулинов и их аналогами. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа получали пероральную сахароснижающую терапию: 5 (33,3%) - препаратами сульфонилмочевин, 5 (33,3 %) метформином, 4 (26,7 %) - комбинацию препаратов сульфонилмочевин и метформина, а так же 1 (6,67%) - комбинацию препаратов сульфонилмочевин, метформина и пиоглитазона в стабильных дозировках. Согласно приказу МОЗ Украины от 03.07.2006 № 436, для лечения АГ, ИБС пациенты со 2 типом диабета получали также антигипертензивную, гиполипидемическую, антиагрегантную терапию в стабильных дозировках.

В индивидуальном дневнике наблюдения пациенты регистрировали не менее 3 раз в неделю следующие показатели: гликемия натощак, гликемия через 2 часа после еды, артериальное давление 2 раза в сутки, сопутствующая терапия, эпизоды гипогликемий, побочные явления. Контрольные визиты осуществлялись на 4, 8 и 12-й неделе терапии. На контрольных визитах (1 раз в месяц) проводился комплексный клинический осмотр, оценивались показатели, регистрируемые в дневнике, фиксировались любые побочные медицинские события. При тенденции к снижению гликемии корректировалась доза инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние приема Дибикора (таурин) на показатели углеводного обмена

Улучшение показателей углеводного обмена отмечалось в обеих группах (табл. 2). Достоверным и клинически значимым было снижение гликемии натощак, гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД 1 типа. Кроме того, за период лечения зафиксировано снижение суточной дозы инсулина у 8 (53,3%) пациентов в среднем на 3,38 ЕД ± 0,5 (от 2 до 6 ЕД), которое, по данным литературных источников, была прогнозируемым. У пациентов с СД 2 типа удалось достичь не только снижения гликемии натощак и гликозилированного гемоглобина, а и достоверного снижения уровня иммунореактивного инсулина, что свидетельствует об улучшении чувствительности периферических тканей к инсулину.

**Динамика показателей углеводного обмена у пациентов с СД
на фоне приема препарата Дибикор**

Показатель	1 тип M±m		2 тип M±m	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гликемия натощак, ммоль/л	14,83 ± 1,66	12,18 ± 1,33	12,11±1,21	11,33 ± 1,13
Динамика, ммоль/л	↓	2,65*	↓	0,78
Динамика, %	↓	17,89 %*	↓	6,44 %
Гликозилированный гемоглобин, %	9,04±0,35	8,24±0,32	8,79±0,35	8,19±0,29
Динамика, %	↓	0,8*	↓	0,6 *
Иммунореактивный инсулин, мкМЕ/мл	-	-	20,80±2,08	16,7±2,1
Динамика, мкМЕ/мл			↓	4,1 *
Динамика, %			↓	19,73 *

Примечание: * – p<0,05

Влияние приема Дибикора (таурин) на липидный обмен

Анализ липидограмм пациентов с СД 2 типа выявил характерные особенности дислипидемии. Несмотря на прием статинов 9 (60%) пациентов, целевые уровни показателей липидограммы до назначения Дибикора были достигнуты только у 22% пациентов. В группе пациентов с СД 1 типа значительных отклонений показателей от нормы не было.

За период лечения у пациентов с СД 1 типа отмечено снижение уровня общего холестерина, достоверное снижение ТГ. У больных с СД 2 типа выявлено снижение уровня общего холестерина, ЛПНП, ТГ, что способствовало снижению суммарного сердечно-сосудистого риска. Целевые уровни показателей липидограммы после назначения Дибикора были достигнуты у 44% пациентов. В обеих группах было зафиксировано снижение ЛПВП, однако уровень показателя в динамике в обеих группах был в пределах нормальных величин (табл. 3).

Влияние приема Дибикора (таурин) на микроальбуминурию

Всем пациентам обеих групп проводилась количественная оценка микроальбумина в утрен-

ней порции мочи. Наличие микроальбуминурии (20 – 200 мкг/мл) было выявлено у 4 (26,7%) пациентов с СД 2 типа и составило в среднем 132,28± 94,2 мкг/мл. Через 3 месяца уровень микроальбумина в моче у 3 пациентов снизился до нормальных величин, у 1 пациента уменьшился в 2,5 раза и составил по группе 44,72 ± 30,1 мкг/мл, что свидетельствует о положительном влиянии Дибикора на еще один из факторов сердечно-сосудистой смертности. Достоверность не определялась из-за малой численности группы. В остальных случаях были выявлены допустимые значения альбумина в моче: существенной динамики показателя у пациентов СД 1 и 2 типа не было.

Влияние приема Дибикора (таурин) на антропометрические показатели

За период приема препарата в обеих группах отмечалась тенденция к снижению массы тела, индекса массы тела, объема талии и бедер. Динамика в группах не достигла достоверности, однако у 4 пациентов с СД 2 типа индекс массы тела снизился существенно: с 36,04 ± 1,34 кг/м² до 34,82 ± 1,28 кг/м². Менее значимой была динамика у пациентов с СД 2 типа и повышенной массой тела и I ст. ожирения (табл.4).

Динамика показателей липидограммы у пациентов с СД 1 и 2 типа на фоне приема Дибикора

Показатель	1 тип M±m		2 тип M±m	
	до	после	до	после
Общий холестерин, ммоль/л	4,63 ± 0,19	4,57 ± 0,21	6,13 ± 0,48	5,75 ± 0,5
Динамика, ммоль/л	↓ 0,06		↓ 0,38	
Динамика, %	↓ 1,3		↓ 6,20	
ХС ЛПВП	1,53 ± 0,03	1,35 ± 0,05	1,33 ± 0,05	1,17 ± 0,06
Динамика, ммоль/л	↓ 0,18 *		↓ 0,16 *	
Динамика, %	↓ 11,76 *		↓ 12 *	
ХС ЛПНП	2,67 ± 0,2	2,87 ± 0,22	3,83 ± 0,46	3,3 ± 0,57
Динамика, ммоль/л	↑ 0,2		↓ 0,53	
Динамика, %	↑ 7,5		↓ 13,8	
Триглицериды	0,95 ± 0,06	0,78 ± 0,06	2,74 ± 0,6	2,37 ± 0,34
Динамика, ммоль/л	↓ 0,17 *		↓ 0,37	
Динамика, %	↓ 17,9 *		↓ 13,5	

Примечание: * – p<0,05

Переносимость и безопасность

За период приема препарата в обеих группах 50% пациентов отмечали улучшение общего самочувствия, прилив сил, улучшение переносимости физических нагрузок. Пациенты с СД 1 типа чаще указывали на улучшение аппетита, уменьшение болей в сердце, улучшение работоспособности. У пациентов с СД 2 типа уменьшалась одышка, возрастала толерантность к физическим нагрузкам, отмечалась тенденция к снижению уровня артериального давления. Побочные действия были выявлены в двух случаях. У 1 пациента с СД 1 типа имела место диарея, возникшая во время приема препарата, которая самостоятельно купировалась без изменения дозы. Пациентка с СД 2 типа отмечала учащенное сердцебиение в покое. Проведенное ком-

плексное клиническое обследование с проведением суточного мониторинга электрокардиограммы не зафиксировало нарушений ритма. Уменьшение дозы не привело к исчезновению возникшего явления, в связи с чем препарат был отменен.

Обсуждение результатов

В ходе проведенного исследования было доказано полимодальное воздействие препарата Дибикор (таурин) на различные показатели нарушения обмена при сахарном диабете, удалось снизить не только риск осложнений диабета, но и кардиоваскулярный риск. Применение Дибикора было эффективно в коррекции показателей углеводного обмена. На фоне приема Дибикора отмечено достоверное снижение гликемии натощак у пациентов с СД 1 типа с 14,83 ±

1,66 до $12,18 \pm 1,33$ ммоль/л, и у пациентов с СД 2 типа с $12,11 \pm 1,21$ до $11,33 \pm 1,13$ ммоль/л. Гликозилированный гемоглобин достоверно снизился на 0,8% у пациентов с СД 1 типа и на 0,6% у пациентов с СД 2 типа, что дает основания предположить возможное снижение риска развития осложнений СД. У 8 (53,3%) пациентов

с СД 1 типа было достигнуто уменьшение суточной дозы инсулина в среднем на $3,38 \text{ ЕД} \pm 0,5$ (от 2 до 6 ЕД), то есть на 304,2 ЕД инсулина за время приема Дибикора. У пациентов с СД 2 типа была достоверно снижена гиперинсулинемия, что свидетельствует об улучшении чувствительности периферических тканей к инсулину.

Таблица 4

Динамика антропометрических показателей у больных СД 1 и 2 типа на фоне приема Дибикора

Показатель	1 тип M±m		2 тип M±m	
	до	после	до	после
Масса тела в кг	$68,5 \pm 4,03$	$67,2 \pm 3,28$	$87,09 \pm 5,52$	$86,05 \pm 0,5$
Динамика в кг	⇓	1,3	⇓	1,04
Динамика в %	⇓	1,9	⇓	1,19
Индекс массы тела, кг/см ²	$23,47 \pm 0,87$	$23,02 \pm 0,93$	$32,94 \pm 2,2$	$32,17 \pm 3,17$
Динамика в кг/м ²	⇓	0,45	⇓	0,77
Динамика в %	⇓	1,92	⇓	2,34
Объем талии, см	$81,9 \pm 4,22$	$79,6 \pm 3,81$	$114,63 \pm 4,51$	$111,45 \pm 5,12$
Динамика в см	⇓	2,3	⇓	3,18
Динамика в %	⇓	2,8	⇓	2,77
Объем бедер в см	$99,78 \pm 2,89$	$98,25 \pm 2,45$	$119,69 \pm 4,8$	$117,4 \pm 4,2$
Динамика в см	⇓	1,53	⇓	2,29
Динамика в %	⇓	1,53	⇓	1,91

В результате лечения выявлено липидснижающее действие препарата Дибикор. У пациентов с СД 1 типа достоверно снизился уровень триглицеридов. У пациентов с СД 2 типа снизился уровень общего холестерина, ЛПНП, ТГ, что приводит к уменьшению кардиоваскулярного риска. Установлено влияние препарата Дибикор на такие важные факторы сердечно-сосудистого прогноза, как индекс массы тела, окружность талии, которые за период лечения имели стойкую тенденцию к снижению в обеих группах. Кроме того, нам удалось оказать некоторое влияние на снижение уровня микро-

альбуминурии у пациентов с СД 2 типа, что не может не свидетельствовать о снижении кардиоваскулярного риска у пациентов данной категории.

В настоящее время обсуждается вопрос длительности приема препаратов, содержащих таурин. Существуют данные об эффективном и безопасном применении таурина в лечении пациентов с метаболическим синдромом в течение 2 и более лет [6].

ВЫВОДЫ

1. Применение Дибикора (таурин по 500 мг х 2 раза в сутки) в течение 3 месяцев в ком-

плексном лечении пациентов с СД 1 и 2 типа оказало положительное влияние на состояние показателей углеводного обмена в обеих группах.

2. Лечение Дибикором (таурин по 500 мг х 2 раза в сутки) позволило снизить кардиоваскулярный риск посредством улучшения липидного спектра пациентов, уменьшения или исчезновения микроальбуминурии, снижения индекса массы тела, объема талии.

3. Дибикор (таурин по 500 мг х 2 раза в сутки) продемонстрировал высокую эффективность, улучшая общее самочувствие пациентов, а

также показал хороший профиль переносимости и безопасности.

4. Комплексное воздействие препарата Дибикор (таурин по 500 мг х 2 раза в сутки) на многие звенья патогенеза сахарного диабета, обоснованность его применения, хороший профиль переносимости и безопасности, минимальный спектр противопоказаний позволяют широко применять препарат в практике врача-эндокринолога, терапевта, врачей общей практики для лечения пациентов с СД 1 и 2 типа, метаболическим синдромом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов А.С. Применение дибикора при сахарном диабете 2 типа и сердечно-сосудистой патологии / А.С. Аметов, И.И. Кочергина // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2007. – № 2.

2. Антиоксидант Дибикор в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета / В.И. Кудинов, И.В. Золотарева, Н.А. Корсун [и др.] // Тез. XIV конгресса "Человек и лекарство". – М., 2007. – С. 129.

3. Ворохобина Н.В. Применение Дибикора у больных с сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом / Н.В. Ворохобина, А.В. Кузнецова // Рус. мед. журнал. Эндокринология. – 2010. – Т. 18, № 28.

4. Древаль А.В. Авандия (росиглитазон) – новые перспективы в лечении сахарного диабета 2 типа / А.В. Древаль, И.В. Мисникова // Рус. мед. журнал. Эндокринология. – 2006. – Т. 14, № 13. – С. 956-959.

5. Занозина О.В. Коррекция окислительной модификации белков у больных СД 2 типа с помощью дибикора / О.В. Занозина, Л.В. Недосугова // Тр. XVII национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2010.

6. Кочергина И.И. Место таурина в лечении пациенток с сочетанием метаболического и климактерического синдромов / И.И. Кочергина, Е.В. Доскина, А.С. Аметов // Тр. XVII национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2010.

7. Кочергина И.И. Таурин в лечении аутоиммунного тиреоидита / И.И. Кочергина, И.В. Долгополая, Е.В. Доскина // Тр. XVII национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2010.

8. Крючкова И.В. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена при метаболическом синдроме / И.В. Крючкова, А.С. Адамчик // Рос. кардиол. журнал. – 2009. – №2.

9. Мараховский Ю.Х. Аминокислоты как лекарственные средства: от научных достижений к клинической практике / Ю.Х. Мараховский // III междунар. науч.-практ. конф. «Экспериментальная и клиническая фармакология». – Минск, 2009.

10. Нефедов Л.И. Таурин. Биохимия, фармакология, медицинское применение / Л.И. Нефедов. – Гродно, 1999. – С. 6-9, 9-17, 114-120.

11. Таурин в норме и при патологии: результаты экспериментальных и эпидемиологических исследований / Y. Yamori, T. Taguchi, A. Yamada, K. Kunimasa [et al.] // Рос. кардиол. журнал. – 2010. – №6.

12. Шейбак В.М. Биологическая роль таурина в организме млекопитающих / В.М. Шейбак, Л.Н. Шейбак // Медицинские новости. – 2005. – № 10.

13. Шестакова М.В. Опыт применения Дибикора при сахарном диабете 2 типа / М.В. Шестакова, Л.А. Чугунова, М.Ш. Шамхалова // Сахарный диабет. – 2007. – №1.

14. Taurine Intestinal Absorption and Renal Excretion Test in Diabetic Patients / Marie Merheb, Rose T. Daher, Mona Nasrallah [et al.] // Diabetes Care October. 2007. – Vol. 30, N 10. – P. 2652-2654.

15. The important role of taurine in oxidative metabolism / S.H. Hansen, M.L. Andersen, H. Birkedal [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 2006. – Vol. 583. – P. 129-135.



*Ю.Н. Сиренко,
К.В. Михеева*

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ-ГИПОПНОЭ СНА И ПРИ ЕГО СОЧЕТАНИИ С ХОЗЛ

Ключевые слова: синдром апноэ, ХОЗЛ, артериальное давление

Key words: apnoe syndrome, COPD, arterial pressure

Резюме. Вивчені показники офісного і добового моніторингу артеріального тиску та стану ССС у 104 хворих з синдромом обструктивного апноє-гіпноє, сполученого з хронічним обструктивним захворюванням легень. Установлено, що у пацієнтів, особливо із сполученою патологією, реєструються більш високі рівні артеріального тиску при одночасному його добовому профілю типу night-picker, частіше, ніж у контрольній групі, зустрічається артеріальна гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка, діастолічна дисфункція і легенева гіпертензія.

Summary. Findings of office and daily monitoring of arterial pressure and CVS in 104 patients with obstructive apnoe-hypopnoe combined with COPD were studied. It was established that in patients, especially with combined pathology higher levels of arterial pressure in its simultaneous daily profile by night-peaker type are registered; arterial hypertension, left ventricle hypertrophy, diastolic dysfunction and pulmonary hypertension occur more often than in control group.

СОАГС является распространенным патологическим состоянием, наблюдающимся у 2 - 4% общей популяции. В различных исследованиях было показано присутствие СОАГС той или иной степени выраженности у 20 - 40% больных с артериальной гипертензией, острым нарушением мозгового кровообращения, хронической ишемической болезнью сердца и острым инфарктом миокарда, различной неврологической патологией [18, 19]. Распространенность бессимптомных нарушений дыхания во сне намного большая и достигает 24% у мужчин и 9% у женщин [17].

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) относится к наиболее распространенным заболеваниям человека, входит в число лидирующих нозологий по количеству дней нетрудоспособности как причина инвалидности и занимает четвертое место среди причин смерти в США [4]. По данным исследований, среди лиц с хроническим бронхитом АГ встречается приблизительно у 34% [5].

В последнее время в мировой литературе появляются данные о так называемом перекрестном синдроме (ПС), как сочетанной патологии СОАГС и ХОЗЛ, которые взаимно отягощают друг друга.

Однако распространенность и особенности клинических проявлений АГ у больных с сочетанной патологией СОАГС и ХОЗЛ (ПС) до этого времени изучены недостаточно.

Цель исследования: на основании комплексного изучения показателей офисного и суточного

АД изучить особенности клинических проявлений АГ у больных с СОАГС и при его сочетании с ХОЗЛ, клинико-функциональные особенности состояния сердечно-сосудистой системы у этих больных.

Нами было обследовано 104 пациента с признаками избыточной дневной сонливости, ночного храпа и диагностированным СОАГС, которые находились на амбулаторном либо стационарном обследовании и лечении в ННЦ "Институт кардиологии им. Н. Д. Стражеско" и ГУ "НИИ фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского" АМН Украины. У 54 из обследованных больных СОАГС сочетался с ХОЗЛ (пациенты с ПС). У всех пациентов в анамнезе не было ранее диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний. Также была обследована контрольная группа, состоящая из 10 здоровых лиц в возрасте $54,1 \pm 4,31$ года без признаков дневной сонливости и ночного храпа.

У всех больных было проведено тщательное физикальное обследование, измерение антропометрических данных, измерение уровня АД и ЧСС в положении сидя, определение массы тела, окружностей шеи, талии, бедер. Всем больным проводился следующий комплекс обследований: биохимический анализ крови и развернутая липидограмма натошак, ЭКГ, ЭХО-КГ, СМАД, полисомнографическое исследование и исследование функции внешнего дыхания. Также пациенты заполнили опросник дневной сонливости по шкале Epworth Sleepiness Scale. Исследования проводились однократно на базе отделения

симптоматических гипертензий ННЦ "Институт кардиологии им. Н. Д. Стражеско" и отделения диагностики, терапии и клинической фармакологии заболеваний легких ГУ "Институт фтизиатрии и пульмонологии им Ф. Г. Яновского" АМН Украины.

Средний возраст обследованных пациентов составил $52,89 \pm 1,37$ года. Среди пациентов было 59 мужчин и 45 женщин. Средний индекс дыхательных расстройств пациентов составил $26,32 \pm 1,89$ /час времени сна. Тяжесть СОАГС у обследованных пациентов колебалась от 5 до 100

эпизодов апноэ либо гипопноэ за час времени сна, таким образом, в нашем исследовании принимали участие пациенты с СОАГС различных степеней тяжести. У пациентов с ПС ОФВ1 составил $(66,71 \pm 3,14)$ % от должных величин; FVC- $(85,39 \pm 2,99)$ % от должных величин; ОФВ1/FVC- $(58,57 \pm 2,03)$ %. Таким образом, в исследовании принимали участие пациенты с ХОЗЛ различных степеней тяжести как компонента ПС. Клинико-демографические показатели обследованных больных представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-демографические показатели пациентов с СОАГС и ПС и здоровых лиц из группы контроля

Показатели	Группа контроля (n=10)	Пациенты с СОАГС (n=50)	Пациенты с ПС (n=54)
Возраст, лет	54,1±4,31	47,12±2,16	57,85±1,36*
Муж.	6	28	31
Жен.	4	22	23
Окружность шеи, см	39,8±0,68	42,25±0,84	39,41±0,62
Окружность талии, см	78,9±1,93	101,0±2,18	98,71±1,75
Окружность бедер, см	101,5±1,46	110,44±0,78	108,43±1,58
Индекс талия/бедро	0,77±0,02	0,91±0,01	0,88±0,01
Индекс талия/рост	0,47±0,02	0,59±0,01	0,58±0,01
Вес, кг	74,2±2,82	86,15±3,05	81,28±2,46
Рост, см	167,3±2,17	170,66±1,46	169,74±1,38
ИМТ, кг/м ²	26,45±0,63	29,55±1,00	28,25±0,78
ИДР (апноэ, гипопноэ/час времени сна)		29,86±3,21	23,04±2,08
ИД (десатураций/час времени сна)		13,24±3,08	8,65±1,82*
Средняя сатурация O ₂ в течение сна, %		93,4±0,65	88,12±1,79*
Показатель сонливости по Epworth Sleepiness Scale	2,4±0,39	13,4±0,54	13,15±0,52
Продолжительности симптомов СОАГС, мес.		94,8±7,08	95,16±6,72

Примечание: *- p < 0,05

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

АД измерялось в положении пациента сидя после 5-минутного отдыха 3 раза с интервалом в 1 минуту. За офисное АД принималось АД, среднее по величине из 3 измерений.

Наиболее точным методом оценки показателей АД и его вариабельности на сегодняшний день является суточное мониторирование АД (СМАД). Показатели АД, определенные по это-

му методу, более тесно коррелируют с поражениями органов-мишеней, чем при офисном измерении АД [10, 13].

Суточное мониторирование артериального давления проводили с помощью аппарата "АВМР04" фирмы "Meditech" (Венгрия). Показатели АД регистрировались каждые 15 минут в активный период времени суток (6.00-24.00) и каждые 30 минут в пассивный период времени

суток (24.00-6.00). Больные вели обычный образ жизни, выполняли бытовые физические и психоэмоциональные нагрузки. На момент проведения исследования больные не получали антигипертензивной терапии.

Контрольные значения показателей АД были получены при обследовании группы из 10 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой, которые достоверно не отличались от нормативных показателей, рекомендованных Европейским обществом гипертонии [11]. По мнению экспертов, верхними границами нормы при СМАД для САД и ДАД являются 125 и 80 мм рт. ст. для среднесуточных показателей, за активный период времени суток приняты показатели САД и ДАД менее 135 и 85 мм рт. ст., а в пассивный период времени суток – показатели САД и ДАД менее 120 и 75 мм рт. ст.

При анализе данных СМАД мы оценивали следующие показатели за сутки, активный и пассивный периоды суток: среднее систолическое, диастолическое и пульсовое АД (САД, ДАД и ПАД), средняя частота сердечных сокращений (ЧСС), максимальные и минимальные уровни САД, ДАД и ПАД, суточные индексы САД и ДАД, индексы времени и площади САД и ДАД, индекс времени и площади гипотонии САД и ДАД. Все обследованные пациенты были с синусовым ритмом.

Оценка особенностей суточного ритма АД является абсолютно необходимой для решения вопроса о необходимости назначения и коррекции терапии. Поэтому несомненный интерес представляет оценка различий между значениями среднего дневного и ночного АД, т.е. выраженности двухфазного ритма АД. У здорового человека должно быть снижение систолического и диастолического АД в ночные часы на 10-20% по сравнению с дневными значениями [8, 14]. Наиболее простым и широко используемым в клинической практике методом оценки суточного ритма АД является расчет степени ночного снижения АД – суточного индекса (СИ).

Суточный индекс рассчитывается по следующей формуле:

$СИ = 100\% \times (АДд - АДн) / АДд$, где АДд – среднее АД в период бодрствования, АДн – среднее АД в период сна. Расчет производился программным обеспечением, прилагающимся к аппарату.

В зависимости от величины СИ выделяют 3 типа суточных кривых АД:

нормальное (dipper) 10-20;

недостаточное (non-dipper) 0-10;

ночная гипертония (night picker) менее 0.

Вариабельность АД рассчитывалась как стандартное отклонение от среднего значения, как коэффициент вариабельности средней величины САД и ДАД за сутки, активный и пассивный периоды [8].

Эхокардиографическое исследование пациентов проводилось на аппарате Medison SonoAce (США) датчиком 3,5 мГц. При исследовании пациенты находились в положении лежа на спине или на левом боку. Использовали двух- и четырехкамерную позицию.

Определяли следующие показатели: диаметр аорты, левого предсердия, толщину межжелудочковой перегородки и свободной стенки левого желудочка в диастолу. Из верхушечного доступа в четырехкамерной позиции измеряли конечно-диастолический и конечно-систолический объемы и фракцию выброса левого желудочка, как соотношение ударного объема УО к КДО. Массу миокарда ЛЖ в граммах (ММЛЖ) определяли согласно методике Penn-Convention [1, 3, 9]:

$ММЛЖ = 1.04 \times [(КДР + Тзслж + Тмжп)^3 - КДР^3] - 13.6$

Где ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка (г),

КДР – конечно-диастолический размер, см,

Тзслж – толщина задней стенки левого желудочка, см,

Тмжп - толщина межжелудочковой перегородки левого желудочка, см,

1.06 – коэффициент расчетный,

13.6 - коэффициент расчетный.

Индекс массы миокарда ЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела и выражали в г/м². Гипертрофию ЛЖ определяли при толщине МЖП и толщине ст. ЛЖ более 1,1 см в конце диастолы, и при значении ИММЛЖ 118 г/м² и больше у мужчин и 104 и более г/м² у женщин.

Диастолическую функцию ЛЖ исследовали на основании оценки трансмитрального кровотока в импульсном доплеровском режиме в 2- и 4- камерном изображении сердца с верхушечного доступа. Контрольный объем определялся в выносящем тракте ЛЖ сразу после смыкания створок митрального клапана. Регистрацию показателей проводили в фазе неглубокого выдоха пациентов при задержке дыхания. Анализировались три последовательных комплекса с оценкой средних показателей. Для определения времени изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ проводилась одновременная регистрация кровотока в выносящем тракте ЛЖ и трансмитрального кровотока. В импульсном режиме

определялись максимальные скорости кровотока в фазу быстрого наполнения и в фазу систолы предсердий и их соотношение (Е/А); время замедления кровотока в фазу быстрого наполнения (DT) [3].

Дневную сонливость определяли методом анкетирования. Избыточная дневная сонливость определялась при наличии у больного 10 и более баллов по опроснику дневной сонливости (Epworth Sleepiness Scale) [12].

При опросе по этой шкале у пациентов выясняли, будут ли они чувствовать усталость или задремлют и уснут в следующих ситуациях. Ответы оценивались в зависимости от поведения пациентов в этих ситуациях: 0 баллов – никогда не уснут, 1 балл – небольшой шанс уснуть, 2 балла – умеренный шанс уснуть, 3 – высокий шанс уснуть. При этом за норму приняты показатели до 6 баллов, от 6 до 8 – начальная степень сонливости, 9-12 баллов – умеренная, 13-18 –выраженная, и от 19 баллов – крайняя степень дневной сонливости. Шкала представлена в таблице 2.

Таблица 2

Шкала Epworth sleepiness scale для оценки типичных симптомов СОАГС

ситуация	баллы
Чтение сидя в кресле	
Просмотр телепередач сидя в кресле	
Пассивное присутствие в общественных местах (например в театре, в кино)	
Как пассажир в машине, движущейся по ровной дороге в течение часа	
Если прилечь после обеда, в отсутствие других дел	
В сидячем положении, разговаривая с кем-либо	
Сидя в кресле после завтрака в тихой комнате	
За рулем автомобиля, остановившегося в дорожной пробке на несколько минут	

Всем больным проводилось полисомнографическое исследование в лаборатории сна в ГУ "НИИ фтизиатрии и пульмонологии АМН Украины им. Ф. Г. Яновского". Его проводили по специальной методике: электроэнцефалограмма ЭЭГ (электроды из центральной и затылочной

зон головы), электроокулограмма – ЭОГ (электроды размещаются около правого и левого края глазной щели), электромиограмма – ЭМГ (электроды размещаются над подбородочной мышцей), электрокардиограмма – ЭКГ (в двух отведениях), брюшное дыхательное усилие – БДУ и грудное дыхательное усилие – ГДУ (при помощи датчиков, расположенных в специальном поясе, который обвертывается вокруг тела на уровне грудной клетки и живота для фиксирования грудного и абдоминального дыхания), воздушный дыхательный поток ВДП с использованием термо-датчиков или сенсоров давления, пульсоксиметрия на аппарате "SleepLab" фирмы "Erich Jaeger" (Германия), в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя аппаратуры [6, 16].

После сбора анамнеза и физикального обследования диагноз и степень тяжести ХОЗЛ устанавливались на основании клинических признаков и данных спирографического исследования с определением показателей объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и соотношения ОФВ1 к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), и петли поток-объем форсированного выдоха. Бодиплетизмографическое исследование по стандартной методике проводилось на аппарате Masterscreen PFT, Cardinal Health (Германия) [2, 7, 15].

Статистическую обработку данных проводили при помощи лицензионных программных продуктов SPSS for Windows, Statistica for Windows. Корреляционный анализ проводился по методу Пирсона. Достоверность различий средних величин в группах оценивалась при помощи непараметрических критериев. Поскольку мы обследовали небольшие группы пациентов, для оценки достоверности различий средних величин показателей в выборках использовался t-критерий Стьюдента для независимых наблюдений после проверки числовых рядов на соответствие нормального распределения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мы сравнили показатели АД в группах пациентов с СОАГС и ПС и в контрольной группе. При сравнении показателей АД по данным офисного измерения и суточного мониторинга АД у пациентов с изолированным СОАГС и ПС мы обнаружили достоверные различия в этих показателях с ухудшением показателей АД при присоединении бронхообструктивной патологии. В таблице 3 представлены показатели офисного АД и АД, определенного по методу СМАД, в группах пациентов с СОАГС и ПС.

Показатели АД по данным офисного измерения и суточного мониторирования АД у пациентов с СОАГС, ПС и в группе контроля

Показатели	Группа контроля (n=10)	Группа СОАГС (n=50)	Группа ПС (n=54)
Возраст, лет	54,1±4,31	47,12±2,16	57,85±1,36#€
ИМТ, кг/м ²	26,3±1,38	29,55±1,0	28,25±0,78
Оф САД, мм рт. ст.	118,1±2,29	134,94±2,28*	141,96±2,72#€
Оф ДАД, мм рт. ст.	77,6±2,1	86,08±1,3*	88,87±1,68€
Среднее САД, мм рт. ст.	113,08±2,09	123,54±1,93*	132,26±2,28#€
Среднее ДАД, мм рт. ст.	66,95±2,11	74,96±1,49*	78,46±1,45#€
Среднее ПАД, мм рт. ст.	46,13±2,65	48,58±1,04*	53,8±1,45#€
Средняя ЧСС, уд/мин	70,94±3,83	78,62±1,67*	78,57±1,26€
Максимальное САД, мм рт. ст.	148,7±6,81	154,7±2,53*	170,5±3,01#€
Максимальное ДАД, мм рт. ст.	98,8±3,79	103,34±1,9	107,91±1,87#€
Максимальное ПАД, мм рт. ст.	66,3±4,38	69,96±1,5*	80,89±2,22#€
Максимальное ЧСС, уд/мин	101,9±6,22	116,68±4,58*	114,17±3,19#€
Минимальное САД, мм рт. ст.	85,6±2,71	94,3±1,98	103,3±2,23#€
Минимальное ДАД, мм рт. ст.	45,1±1,91	51,58±1,4*	55,63±1,71#€
Минимальное ПАД, мм рт. ст.	27,8±2,02	26,74±1,01	31,81±1,43#
Минимальное ЧСС, уд/мин	51,3±3,38	58,96±1,41*	60,13±1,28#€
Сут. инд. САД	10,1±1,46	8,11±0,79	8,16±0,73#
Сут. инд. ДАД	15,38±1,96	14,45±1,13	11,6±0,93#
Инд. вр. САД	8,9±2,35	27,54±3,49*	42,42±3,84#€
Инд. вр. ДАД	7,06±2,48	19,97±3,31*	27,91±3,79#€
Инд. площ. САД	22,66±10,06	94,46±22,92*	185,82±34,93#€
Инд. площ. ДАД	15,66±7,18	47,6±13,54*	67,89±11,07#€
Гипот. инд. вр. САД	4,21±3,08	1,0±0,28*	0,58±0,31#€
Гипот. инд. вр. ДАД	48,88±7,28	29,45±3,55*	21,69±3,18#€
Гипот. инд. пл. САД	7,56±5,56	1,53±0,55*	0,69±0,46#€
Гипот. инд. пл. ДАД	125,89±24,58	60,73±8,76*	44,83±8,62#€

Примечание: * - p < 0,05 различия в показателях АД у здоровых лиц из группы контроля и пациентов с СОАГС; # - p < 0,05 различия в показателях АД у пациентов с СОАГС и ПС; € - p < 0,05 различия в показателях АД у здоровых лиц и пациентов с ПС

Эхокардиографические показатели пациентов с СОАГС, ПС и здоровых лиц из группы контроля представлены в таблице 4.

Таким образом, возраст пациентов с СОАГС и группы контроля достоверно не отличался, а пациенты с ПС были старше (47,07; 48,43 и 57,96 лет соответственно). Показатели САД по данным офисного измерения были наиболее высокими у пациентов с ПС, по сравнению с больными из группы контроля и с СОАГС (136,7; 118,0 и 134,21 мм рт. ст. соответственно). Офисное ДАД

было наиболее высоким в группе пациентов с СОАГС, по сравнению с показателями у больных из группы контроля и ПС (86,52; 72,57 и 84,33 мм рт. ст. соответственно). Среднесуточные показатели САД, ДАД, ПАД и ЧСС по данным суточного мониторирования были наиболее высокими у пациентов с ПС, по сравнению с группой контроля и больными с СОАГС. Максимальные и минимальные показатели САД и ДАД также были значительно выше в группе больных с ПС по сравнению с группами кон-

троля и пациентов с СОАГС. Индексы времени и площади САД и ДАД были достоверно выше в группе ПС в сравнении с двумя другими группами больных. Гипотонические же индексы

времени и площади САД и ДАД были наиболее высокими в группе контроля и снижались в группах СОАГС и ПС.

Таблиця 4

Эхокардиографические показатели у пациентов с СОАГС, ПС и в группе контроля

Показатели	Группа контроля (n=10)	Группа СОАГС (n=50)	Группа ПС (n=54)
ММЛЖ, г	122,6±5,91	180,38±7,98*	203,48±8,17#€
ОТСЛЖ, см	0,4±0,02	0,44±0,01*	0,45±0,01#€
ТС ПЖ, см	0,38±0,01	0,45±0,02*	0,44±0,02€
ПЖ, см	2,66±0,13	2,88±0,05	3,03±0,06
ЛВОТ, см	3,31±0,06	1,98±0,04	1,99±0,02
Ао, см	3,29±0,1	3,48±0,06	3,5±0,05
ЛП, см	3,2±0,1	3,59±0,04	3,63±0,05
МЖП, см	0,85±0,03	1,13±0,04*	1,16±0,03#€
Ст. ЛЖ, см	0,82±0,02	1,07±0,03*	1,1±0,03#€
ФВ ЛЖ, %	62,8±2,25	63,88±0,4	62,44±1,05
КДР, см	4,58±0,11	4,56±0,07	4,79±0,06
КСР, см	2,96±0,1	2,97±0,05	3,16±0,06
КДО, мл	94,8±5,42	96,14±3,31	111,83±3,31
КСО, мл	34,2±2,58	35,21±1,38	43,63±2,22
УО, мл	78,0±4,39	61,22±1,89	70,8±1,76
Е/А	1,74±0,28	1,19±0,08*	1,08±0,07#€
DT	178,0±6,63	190,8±4,22*	198,33±3,6€
IVRT	78,0±4,39	93,22±2,85*	103,7±2,56#€
Тас	143,0±8,61	126,0±4,73*	117,96±3,25#€
Р в ЛА, мм рт. ст.	15,5±0,53	21,7±1,32*	25,0±3,25#€

Примечание: *- p <0,05 различия в эхокардиографических показателях у здоровых лиц из группы контроля и пациентов с СОАГС; #- p <0,05 различия в эхокардиографических показателях у пациентов с СОАГС и ПС; €- p <0,05 различия в эхокардиографических показателях у здоровых лиц из группы контроля и пациентов с ПС

Среди основных патогенетических механизмов, вероятно приводящих к развитию АГ при ХОЗЛ, выделяются гипоксия, гиперкапния, которые приводят к активации симпатико-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензиновой (РАС) систем, дисфункция и/или повреждение эндотелия. Также интермиттирующая гипоксия, наблюдающаяся у пациентов с СОАГС, может усугублять изменения АД у пациентов с сочетанной патологией. В результате мы обнаружили более высокие показатели АД у пациентов с сочетанной патологией, в сравнении с показателями АД у пациентов с изолированным СОАГС.

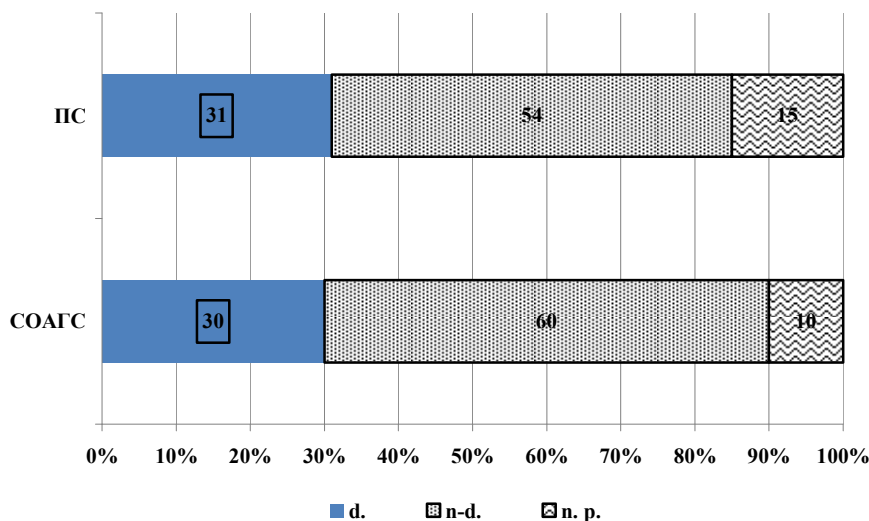
При сравнении эхокардиографических показателей у пациентов с СОАГС, ПС и контрольной группой здоровых лиц мы обнаружили, что гипертрофия ЛЖ встречалась чаще у пациентов с СОАГС и при присоединении ХОЗЛ (пациенты с ПС) (0% в группе контроля, 50% у пациентов с СОАГС и 44% у больных с ПС). Нарушения диастолической функции также были более выраженными у пациентов с СОАГС и становились еще более выраженными у больных с ПС (0% у здоровых лиц, 36% у больных с СОАГС и 37% у пациентов с ПС). Также у пациентов с ПС наблюдалась наибольшая

степень повышения давления в легочной артерии (0; 18 и 35% соответственно).

Мы изучали также суточный профиль АД у пациентов с СОАГС и ПС. При этом всем пациентам определялся суточный профиль АД.

В первой группе (50 пациентов) было 15 dippers (30%), 30 non-dippers (60%) и 5 night

reacker (10%). Во второй группе (54 пациента) было 17 dippers (31%), 29 non-dippers (54%) и 8 night reacker (15%). Процентное соотношение больных по вариабельности АД в группах пациентов с СОАГС и ПС представлено на рисунке.



Соотношение пациентов с разным суточным профилем АД в группах СОАГС и ПС

В группах пациентов с СОАГС и ПС мы обнаружили приблизительно одинаковое количество больных с профилем АД типа dipper (30 и 31% больных соответственно), однако пациентов с профилем АД night-ricker было больше среди больных с ПС (15 против 10%).

ВЫВОДЫ

1. По результатам проведенного исследования мы обнаружили более высокие показатели АД у пациентов с СОАГС, и в особенности у пациентов с ПС, по сравнению со здоровыми лицами из группы контроля как по данным офисного измерения, так и по данным суточного мониторинга АД. Среди пациентов с СОАГС и ПС чаще встречалась АГ. Среди пациентов с ПС было больше пациентов с суточным профилем АД типа night-ricker, который считается наиболее

неблагоприятным для развития сердечно-сосудистых осложнений.

2. У пациентов с СОАГС, и в особенности с ПС, чаще наблюдалась гипертрофия левого желудочка, развитие диастолической дисфункции и легочная гипертензия, чем в контрольной группе.

3. Таким образом, можно сделать вывод о неблагоприятном влиянии СОАГС, и в особенности сочетанной патологии СОАГС и ХОЗЛ, на развитие артериальной гипертензии и структурно-функциональных изменений сердца. И у таких пациентов можно рекомендовать рутинное применение таких методов исследования сердечно-сосудистой системы, как суточное мониторирование АД и Эхо-КГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бобров В.О. Эхокардиография : навч. посібник для лікарів-інтернів, курсантів ін-тів і фак. удосконалення лікарів / В.О. Бобров, Л.А. Стаднюк, В.О. Крижанівський. – К.: Здоров'я, 1997. – 152с.

2. Полянская М.А. Спирометрия в оценке нарушений функции дыхательной системы [Электронный ресурс] / М. А. Полянская. – Режим доступа :

URL: <http://health-ua.com/articles/2426.html>. – Название с экрана.

3. Трансторакальная эхокардиография: методика исследования и клиническая интерпретация / В. А. Бобров, В. Н. Чубучный, Ю. А. Иванив, В. И. Павлюк. – К., 1998. – 80 с.

4. Фещенко Ю.И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонолог. журнал. – 2002. – № 1. – С. 5–10.
5. Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких [Электронный ресурс] / И. Е. Чазова. – Режим доступа : URL : <http://www.rusmg.ru/php/contents.php?id=9249> . – Название с экрана.
6. AARC-APT (American Association of Respiratory Care-Association of Polysomnography Technologists) clinical practice guideline. Polysomnography / Respir. Care. – 1995. – Vol. 40, N 12. – P. 1336–1343.
7. Assessment of reversibility of airflow obstruction / J. A. Van Noord, J. Smeets, J. Clement [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 150, N 2. – P. 551–554.
8. Circadian blood pressure variations under different pathophysiological conditions / Y. Imai, K. Abe, M. Munakata [et al.] // J. Hypertens. Suppl. – 1990. – Vol. 8, N 7. – P. S125–S132.
9. Devereux R. B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method / R. B. Devereux, N. Reichek // Circulation. – 1977. – Vol. 55, N 4. – P. 613–618.
10. Fagard R.H. Прогностическое значение амбулаторного суточного мониторирования артериального давления [Электронный ресурс] / R.H. Fagard. – Режим доступа : URL : <http://internal.mif-ua.com/archive/issue-3000/article-3034/> . – Название с экрана.
11. 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) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, N 6. – P. 1105–1187.
12. Johns M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale / M. W. Johns // Sleep. – 1991. – Vol. 14, N 6. – P. 540–545.
13. Mancia G. Clinical use of ambulatory blood pressure monitoring / G. Mancia // Am. J. Hypertens. – 1989. – Vol. 2, N 2, pt. 2. – P. 50S–54S.
14. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers / K. Kario, T. Matsuo, H. Kobayashi [et al.] // Hypertension. – 1996. – Vol. 27, N 1. – P. 130–135.
15. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force / N. M. Siafakas, P. Vermeire, N. B. Pride [et al.] // Eur. Respir. J. – 1995. – Vol. 8, N 8. – P. 1398–1420.
16. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005 / C. A. Kushida, M. R. Littner, T. Morgenthaler [et al.] // Sleep. – 2005. – Vol. 28, N 4. – P. 499–521.
17. Snoring and risk of stroke and ischaemic heart disease in a 70 year old population. A 6-year follow-up study / P. Jennum, K. Schultz-Larsen, M. Davidsen, N. J. Christensen // Int. J. Epidemiol. – 1994. – Vol. 23, N 6. – P. 1159–1164.
18. The effect of correction of sleep-disordered breathing on BP in untreated hypertension / K. M. Hla, J. B. Skatrud, L. Finn [et al.] // Chest. – 2002. – Vol. 122, N 4. – P. 1125–1132.
19. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults / T. Young, M. Palta, J. Dempsey [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 328, N 17. – P. 1230–1235.



УДК 618.19-006-085:615.2771.3571.37

В.Ф. Завізіон

РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: ДЕЯКІ ПОГЛЯДИ НА СТАНДАРТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ТА ПОШУК МЕТОДІВ ОПТИМІЗАЦІЇ ТЕРАПІЇ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра онкології і медичної радіології
(зав. – д. мед. н., проф. І.М. Бондаренко)

Ключові слова: рак молочної залози, імуногістохімія, хіміотерапія, гормонотерапія, таргетна терапія
Key words: breast cancer, immunohistochemistry, chemotherapy, hormonal therapy, target therapy

Резюме. Приводится обзор современных подходов к лечению локальных и метастатических форм рака молочной железы. Тактика лечения зависит от иммуногистохимических показателей биологической агрессивности опухоли. Проведен анализ 22 собственных наблюдений изменения иммуногистохимических характеристик опухоли в процессе лечения. В ответ на химиотерапию показатели биологической агрессивности часто меняются. Учитывая это, предлагается использовать дополнительные маркеры для планирования терапии и прогноза эффективности лечения.

Summary. *The review of up-to-date treatment strategies for local and metastatic breast cancer are considered. The treatment strategy depends on immunohistological markers of biological tumor aggressivity. The analysis of 22 personal observations has been conducted regarding changes of immunohistological tumor features in treatment process. The performed chemotherapy led to frequent modification of biological aggressivity markers. Thus, the applying of additional markers for prognosis of treatment efficiency and therapy planning are suggested.*

Рак молочної залози, безумовно, є однією з найактуальніших проблем сучасної онкології, оскільки, за даними ВООЗ, з приводу цього захворювання у світі щороку лікування проходять понад 11 млн. жінок [23]. В Україні він займає перше місце серед онкологічних захворювань серед жінок. Кожні 35 хвилин у нашій країні виявляється новий випадок раку молочної залози, кожну годину від нього помирає одна жінка, що веде до втрати більше ніж 33 тис. людино-років життя щороку [24].

Лікування раку молочної залози планується на основі: 1) даних клінічних та додаткових обстежень, що дають змогу вірно стадіювати пухлину; 2) даних гістологічного дослідження, що на сьогодні є фактично фактом юридичної верифікації злоякісного характеру пухлинного росту; 3) даних імуногістохімічних досліджень, що практично є керівництвом до вибору методу медикаментозної терапії [33, 34].

Арсенал медикаментозних методів лікування є досить широким, та включає як давні, здебільшого емпірично апробовані хіміопрепарати, так і сучасні, досить дієві цитостатики, ефективність яких доведена багатьма міжнародними клінічними дослідженнями. Окрім препаратів цитостатичної або цитотоксичної дії, що традиційно називаються хіміопрепаратами, в сучасному арсеналі є імунні засоби, препарати гормональної та таргетної дії. Останні сьогодні отримують все більшу популярність, оскільки розроблені на основі фундаментальних знань генетики пухлинного росту та механізмів регуляції пухлинного росту, часто є більш ефективними за традиційні хіміопрепарати та дозволяють зберегти якість життя хворих у процесі лікування [3]. Єдиний стримуючий фактор у застосуванні таргетних препаратів – їх висока ціна. Проте, як свідчить багаторічний досвід вітчизняної онкології, ціна ліків – поняття відносно нестабільне та має тенденцію до зниження по мірі того, як з'являються значно дешевші генеричні препарати, які мало поступаються брендовим або є такими ж за ефективністю. У зв'язку з тим, що їх виробник не ніс затрат на розробку препарату і робоча сила в країні виробника є більш дешевою, такі ліки є

значно дешевшими. Так, ціна на, наприклад, генеричні таксани приблизно в 1,5 – 2 рази відрізняється від брендівих препаратів, а їх ефективність практично не поступається останнім. У зв'язку з цим сьогодні застосування таргетних препаратів є якщо не стандартом лікування, то найближчою перспективою.

Стандарти лікування раку молочної залози в Україні орієнтовані на «Мінімальні клінічні рекомендації Європейської спілки медичної онкології (ESMO)». Остання версія клінічних рекомендацій (2010 р.) [13] розглядає лікування первинного раку молочної залози (згідно з текстом маються на увазі локальні або, як максимум, локально розповсюджені операбельні або потенційно операбельні форми), місцево розповсюджені або метастатичні форми та форми з наявністю мутацій генів BRCA1 та BRCA2 [13].

Лікування локального та локально розповсюдженого раку молочної залози передбачає в тому числі застосування неoad'ювантної та ад'ювантної системної терапії.

Неoad'ювантна системна терапія показана при місцево розповсюдженій хворобі (стадія IIIA-B), включаючи запальну форму, а також при великих операбельних пухлинах для зменшення розмірів пухлини з метою виконання органозберігаючого хірургічного лікування. Вибір між хіміотерапією та гормонотерапією повинен базуватися на інформації про прогностичні фактори. Стандартними прогностичними факторами є експресія рецепторів естрогенів та прогестинів, епідермального фактору росту (Her2/neu) [34], маркерів проліферативної активності [13]. При цьому зазначається, що ефективність гормонотерапії поки що не вивчена в клінічних дослідженнях. Разом з тим, трастузумаб як блокатор рецепторів епідермального фактору росту рекомендується у хворих з гіперекспресією Her2/neu.

Ад'ювантна системна терапія призначається за умови очікуваного зниження ризику рецидиву в поєднанні з припустимою токсичністю. Найбільш важливими факторами прогнозу ефективності ад'ювантної терапії є естрогенові та прогестиніві рецептори та Her2/neu-статус. Пухлини з експресією естрогенових та прогести-

нових рецепторів $\geq 1\%$ розглядаються як гормоночутливі [13] (раніше такими вважалися пухлини з експресією естрогенових рецепторів ≥ 10 [9]). Як правило, з ад'ювантною метою призначається тамоксифен (або тореміфен). Проте, як зазначено у березні 2007 р в St. Gallen, тамоксифен в останні роки не є «золотим стандартом». На зміну йому приходять інгібітори ароматази, які показують кращі результати та характеризуються меншою кількістю побічних ефектів [10]. Пухлини без експресії естрогенових та/чи прогестинових рецепторів розглядаються як гормононечутливі. Ознаками сумнівної чутливості до гормонотерапії є низький рівень рецепторів стероїдних гормонів, втрата прогестинових рецепторів, високий ступінь злоякісності, високий проліферативний потенціал (Ki67) гіперекспресія Her2/neu, відповідний генний профіль (Oncotype Dx, MammaPrint).

Хворі з гормоночутливими пухлинами можуть отримувати ад'ювантну гормонотерапію як в самостійному варіанті, так і в комбінації з хіміотерапією. У разі сумнівної гормональної чутливості краще комбінувати гормонотерапію з хіміотерапією. Хворим з гормонорезистентними пухлинами не слід призначати препарати гормональної дії. Хіміотерапія повинна бути призначена відповідно до стадії, оптимальної чутливості та не повинна призначатися у разі високого індивідуального ризику виникнення життєво небезпечних ускладнень. У разі гіперекспресії Her2/neu слід розглянути питання про ад'ювантне призначення трастузумабу. Гіперекспресія Her2/neu є приводом для призначення ад'ювантної хіміотерапії із застосуванням антрациклінів. Одночасне призначення трастузумабу та антрациклінів поза клінічними дослідженнями не рекомендується у зв'язку з кардіотоксичністю обох препаратів, тому перевага повина бути надана комбінаціям таксанів та трастузумабу. Хворим похилого віку методом вибору є схема CMF, проте слід пам'ятати, що пухлини з гіперекспресією Her2/neu здебільшого є резистентними до цього режиму [18].

Незважаючи на проведене комплексне або комбіноване лікування, у майже 50% хворих на операбельний рак молочної залози згодом виникають рецидиви або віддалені метастази [3, 4, 8]. За даними Європейської спілки онкологів, що були надані в 2007 році в St.Gallen, до 85% рецидивів розвиваються протягом перших п'яти років після виявлення хвороби [7, 17].

Як показують передові світові дослідження, незважаючи на великий прогрес за минулі роки в ад'ювантному лікуванні РМЗ, в істотної кіль-

кості пацієнток продовжує розвиватись метастатична хвороба [46]. До того ж, залишається значний відсоток жінок, у яких діагностована розповсюджена хвороба *de novo* [9, 12, 19].

Взагалі, питання лікування метастатичного раку молочної залози слід розглянути окремо. Єдиного стандарту лікування дисемінованого раку молочної залози не існує. Перевага надається лікуванню хворих у клінічних дослідженнях. Лікування зазвичай включає застосування гормонотерапії або хіміотерапії в поєднанні з таргетними препаратами чи без них. Вибір методу лікування залежить від таких факторів, як попередня терапія та її ефективність, тривалість безрецидивного періоду, чутливість до гормонотерапії та Her2/neu-статус (імуногістохімічні показники біологічної агресивності), ступінь розповсюженості (кількість та локалізація метастазів, стан менструальної функції, вік та наявність супутньої патології, загальний стан, необхідність досягнення швидкого контролю симптомів, соціально-економічні та психологічні фактори, вибір пацієнтки, можливості онкологічної служби в регіоні проживання).

Імуногістохімічний підтип пухлини є основним орієнтиром для вибору тактики медикаментозного лікування. Так, у хворих з люмінальним типом пухлин оптимальною першою лінією лікування вважається гормонотерапія. Якщо у хворих з люмінальним А підтипом раку препаратами вибору першої лінії лікування можуть бути антиестрогени (тамоксифен, тореміфен) (у поєднанні чи без медикаментозної, променевої або хірургічної кастрації у пременопаузальних хворих), то у хворих з люмінальним В підтипом (з гіперекспресією/ампліфікацією Her2/neu) ці препарати є неефективними. У таких випадках показане призначення анти-Her2/neu-терапії. Ефективними можуть бути інгібітори ароматази третього покоління (летрозол, анастрозол, екзкместан) [6, 21, 34]. Ці препарати також показують більшу ефективність у порівнянні з тамоксифеном у хворих з люмінальним А підтипом раку [1, 22, 42]. У разі прогресії після тамоксифену (при люмінальному А) або інгібітору ароматази (при люмінальному В підтипу пухлини) препаратами другої (третьої і т.д.) лінії можуть слугувати інгібітори ароматази (зі зміною групи: стероїдні після нестероїдних та навпаки) третього покоління, фульвестрант, мегестролу ацетат, андрогени [13, 21]. Хворі, що відповіли на одну лінію гормонотерапії, мають шанси на ефективність другої лінії. Послідовне застосування гормональних препаратів різного механізму дії у хворих з гормоночутливим раком

молочної залози дозволяє протягом часу контролювати захворювання без виражених проявів токсичності, притаманних хіміотерапії [15]. Крім того, що після стероїдних інгібіторів ароматази слід призначати нестероїдні та навпаки, чіткі рекомендації щодо оптимальної послідовності використання гормональних препаратів відсутні. Хворим з очевидною резистентністю до гормонотерапії слід рекомендувати хіміотерапію або запропонувати участь у клінічних дослідженнях.

Втім, хіміотерапія є варіантом вибору первинного лікування люмінального В раку молочної залози. Перевага повинна надаватися антрацикліновим схемам, які демонструють кращі результати [49].

Особливу групу представляють хворі з потрійним негативним раком молочної залози. Деякі автори вважають, що потрійні негативні раки молочної залози досить часто добре відповідають на первинну хіміотерапію, проте швидко рецидивують [26]. Інші стверджують, що потрійний негативний рак несприйнятливий до доступних цільових ліків і сьогодні немає визначених шляхів лікування цього типу пухлин [16]. Усі автори вказують на досить низьку загальну виживаність хворих, у порівнянні з люмінальними раками. Дослідження показали, що потрійні негативні ракові клітини можуть бути більш агресивними, ніж інші підтипи, проте причини цього явища незрозумілі. Можливо, така агресивна поведінка потрійних негативних пухлин пояснюється їх генетичними особливостями, зокрема позитивними BRCA1 та BRCA2 [26, 38]. Мінімальні клінічні рекомендації ESMO [13] рекомендують досить широкий спектр схем хіміотерапії, стосовно першої лінії лікування – передусім схем, що формуються на основі таксанів. В усякому разі, комбінація антрациклінів і таксанів дає найбільшу частоту повних морфологічних регресій у відповідь на лікування у хворих, що отримували передопераційну хіміотерапію [35, 41]. Це дає надію на достатню ефективність таких схем як першої лінії. Що стосується другої, третьої і т.і. ліній, якихось конкретних рекомендацій немає. Дані, отримані при застосуванні платиновмістних схем лікування [30, 44, 49], дозволяють сподіватися на прийнятні результати такого підходу. Клінічні дослідження проходять препарати, що відносяться до нового класу ліків, так званих епотилонів. Епотилони – зв'язуються з b-тубуліном, що визиває стабілізацію мікротрубочок та арешт клітинного циклу в G₂/M фазі. Представник епотилонів іксабеїлон (Іксемпра) демонструє більшу частоту об'єктивних ефектів

у порівнянні з традиційними препаратами у хворих на антрациклін- та таксанрезистентні потрійні негативні раки молочної залози як у монорежимі, так і у комбінації з капєцитабіном [2, 26].

Специфічних для потрійного негативного раку молочної залози таргетних препаратів на сьогодні немає [16]. Пошук нових протипухлинних препаратів таргетної дії дає надію на підвищення ефективності лікування потрійних негативних раків молочної залози [32, 47, 50, 51]. Клінічні дослідження проходить новий таргетний препарат, що пригнічує активність полі(АДФ-рибоза)полімерази ініпариб (Sanofi-aventis). Інформація щодо ефективності препарату суперечлива, хоча достовірно доведене збільшення тривалості життя майже на 5 місяців [20, 37]. Проводяться клінічні дослідження імаїнібу та дазатинібу. Останній показав свою ефективність у доклінічних дослідженнях, діючи на фактор росту c-KIT, який експресують 30% базальноподібних раків молочної залози (близько 70% якого є потрійним негативним раком, решта – інші біологічно різні молекулярні підтипи, що, як правило, характеризуються більш сприятливим прогнозом) [26]. Вивчається ефективність цетуксимабу в комбінації з хіміопрепаратами (карбоплатин, іринотеканом), гефітінібу в комбінації з карбоплатином та доцетакселом, проте ефективність таких комбінацій сумнівна [26]. Серед доступних на фармацевтичному ринку таргетних препаратів свою ефективність у поєднанні знову ж таки з таксанами демонструє бевацизумаб [31, 40]. Таргетна дія препарату зумовлена його антиангіогенними властивостями, а не дією на якісь конкретні, притаманні лише потрійним негативним ракам, цілі. Проте, враховуючи вартість бевацизумабу, сподіватися на широке його застосування в Україні, тим більше з таксанами, в усякому разі найближчим часом, не доводиться.

Her2/neu позитивний рак молочної залози також представляє досить проблемну групу пухлин з поганим прогнозом [45]. З одного боку, для таких пухлин є герцептин та лапатиніб [27, 29, 48], а найближчим часом з'явиться нератиніб. З іншого – ціна цих препаратів є важливим лімітуючим фактором щодо широкого їх застосування, тому найближчі роки українські онкологи будуть ділитися досвідом поодиноких випадків застосування таких препаратів [14]. У такому разі слід пам'ятати про доказану ефективність антрациклінів [36]. Тому в рутинній практиці варіантами вибору мають бути схеми на основі антрациклінових антибіотиків.

Які б результати ми не отримували в лікуванні раку молочної залози, пошук маркерів прогнозу та шляхів підвищення ефективності лікування завжди буде мати пріоритет у наукових дослідженнях. В умовах високорозвинутої медицини та значних можливостей лабораторної діагностики такими шляхами можуть бути генетичні дослідження. В нашій країні можливості генетичної діагностики в найближчій перспективі здаються фантастикою. Але не слід забувати про можливості імуногістохімічної діагностики. Адже її можливості ще далеко не вичерпані. Перспективними є визначення ролі bcl2 у вивченні ефективності лікування гормональними чи хіміопрепаратами. Необхідно з'ясувати вплив рівня експресії Ki67, активованої каспази 3, p53 та інших показників біологічної агресивності пухлин на відповідь пухлини на лікування. Так, за даними РНПЦ ОМР ім. Н.Н. Александрова (м. Мінськ) [1], рівень експресії маркерів bcl2, Ki67 та p53 впливає на ефективність лікування тамоксифеном та ароматизмом, причому кращі показники безрецидивної виживаності мають хворі з невисоким рівнем Ki67 та p53 (зворотня залежність), рівень же показника bcl2 чинить прямий вплив на виживання.

На практиці стандартом є імуногістохімічне дослідження пухлини до початку лікування. Ефективність неoad'ювантного лікування в клінічній практиці оцінюється зазвичай з урахуванням медикаментозного пошкодження пухлини за Лавниковою Г.О. Разом з цим, у процесі лікування гинуть не всі клони пухлин. Ті ж клони, що вижили, іноді мають фенотип, що корінним чином відрізняється від первинного. Більш того, досить часто клони, що вижили після проведення хіміотерапії, зовсім різні в первинній пухлині та в метастатичній тканині. Тому не менш важливим є вивчення впливу зміни імуногістохімічного фенотипу пухлини та пов'язаних з цим особливостей розвитку хвороби.

Невелике дослідження, проведене нами, дозволяє вважати вищесказане не порожніми словами. Нами проведений аналіз результатів імуногістохімічного дослідження раку молочної залози до хіміотерапії та після неї у 22 хворих віком від 31 до 73 років. При первинному

дослідженні 8 хворих мали люмінальний А тип пухлини, 5 – люмінальний В, 4 - Her2/neu позитивний, 5 – рак з потрійними негативними рецепторами. Повторне імуногістохімічне дослідження показало зміни у всіх групах пухлин. Так, у групі первинно люмінального А типу раку в одному випадку пухлина стала люмінальною В, інша – потрійно негативною. У групі первинно люмінального В раку у двох випадках пухлина отримала характеристики люмінального А раку та одна пухлина стала Her2/neu позитивною. У групі первинно Her2/neu позитивного раку одна пухлина стала потрійно негативною та одна – люмінальною В. Серед пухлин з потрійними негативними рецепторами дві стали Her2/neu позитивними та одна – люмінальною А. В цілому, зміни показників біологічної агресивності пухлин мали місце у 10 (45,5%) хворих. Це стало приводом для перегляду режиму подальшого лікування.

Останнім часом у нашій клініці вивчаються особливості реагування на лікування як первинної пухлини, так і метастазів у регіонарні лімфатичні вузли. Як виявилось, в післяопераційному матеріалі у хворих, що мали неoad'ювантне лікування, первинна та метастатична пухлинна тканина можуть мати абсолютно різні показники біологічної агресивності. Поки що незначна кількість спостережень не дає нам можливості зробити висновки, проте дозволяє задуматися про необхідний обсяг біопсії до початку лікування. Другим питанням, що постає в результаті таких спостережень, є вибір схеми терапії. На який показник орієнтуватися, первинної пухлини чи метастатичної? Теоретично, режими хіміотерапії слід вибирати, орієнтуючись на більш агресивні клони клітин. Та, на жаль, не завжди теорія підтверджується практикою.

Таким чином, у медикаментозній терапії раку молочної залози сьогодні досить багато невирішених питань. Пошук шляхів оптимізації терапії та покращення результатів лікування є важливою задачею сьогодення. Одним з можливих шляхів вирішення питань оптимізації лікування є вивчення ролі додаткових маркерів біологічної агресивності для планування терапії та прогнозування перебігу хвороби.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антоненкова Н.Н. Изучение безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы в зависимости от клинико-морфологических характеристик опухоли и вида адьювантной эндокринотерапии / Н.Н. Антоненкова // Онкологический

журнал общественного объединения «Белорусское общество онкологов». – 2008. – Т.2, №2. – С.53-65.

2. Бесова Н.С. Возможности химиотерапии рака молочной железы, резистентного к антрациклинам и таксанам [Електронний ресурс] / Н.С. Бесова, В.А.

Горбунова // Современная онкология. – 2010. – №3. Режим доступа до журн.: <http://www.consilium-medicum.com/magazines/magazines/special/onco/article/20210>

3. Биологически направленная (таргетная) терапия рака молочной железы [Электронный ресурс] / В.Ф.Семиглазов, В.Г.Иванов, В.В.Семиглазов, П.В.Криворотько [и др.] // Онкология. – 2007. – Т. 15, № 25. Режим доступа до журн. http://www.rmj.ru/articles_5683.htm

4. Бондар Г.В. Первинно-неоперабельный рак молочной железы: Монография / Г.В. Бондар, І.Є. Седаков, В.Г. Шлопов. – Донецьк: Каштан, 2005. – 348 с.

5. Бондаренко І.М. Дослідження факторів прогнозу ефективності гормонотерапії метастатичного раку молочної залози у хворих в менопаузі / І.М. Бондаренко, О.І. Асєєв, К.О. Дмитренко // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2008. – Вип. XXI, № 1. – С.8-14.

6. Вышинская Г.В. Аримидекс в терапии больных раком молочной железы [Электронный ресурс] / Г.В. Вышинская // РМЖ. Онкология. – 2005. – Т.13, №10. Режим доступа до журн. - http://www.rmj.ru/numbers_260.htm

7. Добренский М.Н. Молекулярно-биологические и биохимические факторы прогноза при раке молочной железы (обзор литературы) / М.Н. Добренский, А.М.Добренский // Вестник РНЦПР Минздрава России. – 2005. – №5. – С. 20-26.

8. Думанский Ю.В. О лечении местных рецидивов рака молочной железы / Ю.В. Думанский, І.Є. Седаков, С.О. Алиева // Злоякісні новоутворення. – К., 2002. – Вип.2. – С.56-57.

9. Клинические рекомендации. Онкология / под ред. В.И. Чиссова, проф. С.Л. Дарьяловой. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2006. – 720 с.

10. Константинова М.М., Адьювантная терапия рака молочной железы: оценка экономической эффективности применения летрозолола (Фемара) в ранней адьювантной терапии в Российской Федерации [Электронный ресурс] / М.М.Константинова, Ю.Б.Белоусов, Д.Ю. Белоусов // Онкология. – 2007. – Т.15, №25. Режим доступа до журн. http://www.rmj.ru/numbers_393.htm

11. Кордосо Ф. Местнорецидивирующий/метастатический рак молочной железы: клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению/ Ф. Кордосо // Здоров'я України. Онкологія. Тематичний номер. – 2010.-№2(9). – С. 17-18.

12. Кушлинский Н.Е. Рак молочной железы / под ред Н.Н. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактинова. – М.: Изд-во РАМН, 2005. – 480 с.

13. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) Ред. рус. пер. проф. С.А. Тюляндин, к.м.н. Д.А. Носов, проф. Н.И. Переводчикова. – М.: Издат. группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. – 436 с.

14. Опыт применения герцептина в лечении больных с запущенными формами Her2-позитивного рака молочной железы [Электронный ресурс] / В.Н. За-

порожан, С.Г. Бугайцов, В.В. Степула, С.А. Стороженко // Онкология. – 2010. – Т.12, № 2. – С.147-149. Режим доступа до журн.: www.oncology.kiev.ua/pdf/44/147.pdf

15. Переводчикова Н.И. Место ингибиторов ароматазы в современной гормонотерапии рака молочной железы - Фемара (летрозол) [Электронный ресурс] / Н.И. Переводчикова // Consilium Medicum – 2000. – Т2, №4. Режим доступа до журн. - <http://www.consilium-medicum.com/article/8354>

16. Поддубная И.В. «Тройной негативный» рак молочной железы / И.В.Поддубная, Д.А.Карселадзе // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т. 20, №3. – С.12-20.

17. Поповская Т.Н. Молекулярно-генетические исследования при раке молочной железы / Т.Н. Поповская, В.Г. Власенко // Міжнар. мед. журнал. – 2010.- №1.- С. 79-83.

18. Портной С.М. Лечение местно-распространенного рака молочной железы / С.М. Портной // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – Приложение № 2. – С. 14-22.

19. Пути улучшения результатов органосохраняющего лечения больных раком молочной железы / В.Ф. Завизион, В.А. Коссэ, В.Е. Машталер, О.В. Комисаренко [и др.] // Онкология: Прил. к журн. "Эксперим. онкология". — 2001. – Т. 3, № 2-3. – С. 119-125.

20. Санofi-авентис объявляет основные результаты исследования III фазы BSI-201 при метастатическом трижды негативном раке молочной железы [Электронный ресурс] / Режим доступа до журн.: <http://prescript.ru/>

21. Семиглазов В.Ф. Ингибиторы ароматазы в первой линии эндокринотерапии больных метастатическим раком молочной железы [Электронный ресурс] / В.Ф. Семиглазов, Г.А. Дашян, В.В. Семиглазов // Онкология. – 2008. – Т. 16, №13. Режим доступа до журн. - http://www.rmj.ru/articles_6026.htm

22. Стенина М.Б. Тамоксифен vs Анастрозол при диссеминированном раке молочной железы [Электронный ресурс] / М.Б. Стенина - Режим доступа до журн. -http://medport.info/index.php?option=com_content&view=article&id=243:2009-08-11-09-47-47&catid=67:2009-08-07-21-42-34&Itemid=58

23. Таргетная (целевая) терапия рака молочной железы. Миф или реальность [Электронный ресурс] / В.Г.Иванов, В.Ф.Семиглазов, В.В.Семиглазов, П.В.Криворотько [и др.] // Онкология. – 2007. – Т.15, №14. Режим доступа до журн. http://www.rmj.ru/numbers_317.htm

24. Тарутинов В.И. Молочная железа: рак и предраковые заболевания / В.И. Тарутинов. - К.: Книга плюс, 2009. – 480 с.

25. Тройной негативный рак молочных желез The Winship Cancer Institute of Emory University, 2011 [Электронный ресурс] /Режим доступа <http://www.cancerquest.org/>

26. Тюляндин С.А. Тройной негативный рак молочной железы / С.А.Тюляндин, М.Б.Стенина,

М.А.Фролова // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, №4. – С. 247-252.

27. Фролова М.А. Лапатиниб в лечении рака молочной железы: история клинического развития препарата и собственный опыт применения [Электронный ресурс] / М.А.Фролова, С.А. Тюлядин // Онкология. – 2008. – Т. 16, № 13. – С. 914-920. Режим доступа до журн.: http://www.rmj.ru/articles_6023.htm

28. Чешук В.Е. Индивидуализация адьювантного лечения рака молочной железы / В.Е. Чешук // Здоров'я України. Онкологія. Тематичний номер. – 2010.-№2(9). – С 16.

29. Щепотин И.Б. Современные подходы к диагностике и лечению больных раком молочной железы [Электронный ресурс] / И.Б.Щепотин, В.Е. Чешук // Мистецтво лікування. – 2004. – №10. (14). Режим доступа до журн.: <http://m-l.com.ua/?aid=387#>

30. Clinical outcomes of metastatic breast cancer patients with triplenegative phenotype who received platinum-containing chemotherapy [abstract 1008] / S. Yi, J. Uhm, E. Cho [et al.] // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26. – P.15.

31. Comparison of subgroup analyses of PFS from three phase III studies of Avastin in combination with chemotherapy in patients with HER2negative metastatic breast cancer [poster 207] / O'Shaughnessy J., Dieras V., Glaspy J. [et al.] // Cancer Res. – 2009. – Vol. 69, Suppl. 24. – P. 207.

32. Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triplenegative breast cancer/ B. Corkery, J. Crown, M. Clynes [et al.] // Ann. Oncol. – 2009. – Vol.20, N 5. – P.862-867.

33. ESMO handbook of cancer in the senior patient / D. Schrijvers, M. Aapro, B. Zakotnic, R. Audisio [et al.]. – New York, London: Informa healthcare, 2010. – 193p.

34. Handbook of cancer diagnosis and treatment evaluation/ H.-J. Schmol, L.V. Veer, J. Vermorken, D. Schrijvers. – New York, London: Informa healthcare, 2009. – 156p.

35. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer / D. Hayes, A. Thor, L. Dressler [et al.] // N. Engl. J. Med. –2007. – Vol.357. – P.1496-1506.

36. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials / A. Gennari, M.P. Sormani, P. Pronzato, M. Puntoni [et al.] // J. Nat. Cancer. Inst. – 2008. – Vol. 100, N 1. – P. 14-20.

37. Ипирариб увеличивает выживаемость при метастазировании тройной-негативной формы рака молочной железы [Электронный ресурс] / Режим доступа до журн.: <http://prescript.ru/>

38. Клинические и морфологические характеристики больных BRCA-положительным и BRCA-отрицательным раком молочной железы / Deann P. Atchley, Constance T. Albarracin, Adriana Lopez [et al.] // J. Clinical Oncology. – 2008. – Т. 26, N 26. – P. 312 – 318.

39. Lin N.U. Chemotherapy agents in human epi-

dermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: time to step out of the limelight/ Lin N.U., Winer E.P. // J Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29, N 3. – P. 251-253.

40. Neoadjuvant bevacizumab, docetaxel and capecitabine combination therapy for HER2/neuunegative invasive breast cancer: efficacy and safety in a phase II pilot study / R. Greil, M. Moik, R. Reitsamer [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2009. – Vol.35, N 10. – P.1048-1054.

41. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel / I. Smith, S. Heys, A. Hutcheon [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol.20. – P.1456-1466.

42. Phase III study of letrozol versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozol Breast Cancer Group / H. Mouridsen, M. Gershanovich, Y. Sun [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol 21. – P.2101 – 2109.

43. Pfizer Announces Neratinib Data In HER2 Positive Breast Cancer [Электронный ресурс] / Режим доступа до журн. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/173928.php>

44. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer / B. Sirohi, M. Arnedos, S. Popat [et al.] // Ann. Oncol. – 2008. – Vol. 19, N 11. – P.1847-1852.

45. Poor survival outcomes in HER2-positive breast cancer patients with low-grade, node-negative tumours / S.M. Tovey, S. Brown, J.C. Doughty, E.A. Mallon. [et al.] // Br. J. Cancer. – 2009. – Vol. 100. – P. 680–683. doi:10.1038/sj.bjc.6604940 www.bjcancer.com

46. Progress and Promise: Highlights of the International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer / A.Goldhirsch, W.C.Wood, R.D.Gelber [et al.] // Ann. Oncol. – 2007.– Vol. 18, N 7. – P. 1133-1144.

47. Reiss-Filho J.S. Triple negative tumors: a critical review / J.S. Reiss-Filho, A.N.J. Tutt // Histopathology. – 2008. – Vol.52. – P.108-118.

48. Sabilia M. Drugs for HER-2-positive Breast Cancer / M. Sabilia, Ch.C. Zielinski, R. Bartsch Th.W. Grunt Springer, Milestones in Drug Therapy 2011, DOI: 10.1007/978-3-0346-0094-1 110p.

49. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel / R. Torrisi, A. Balduzzi, R. Ghisini [et al.] // Cancer. Chemother. Pharmacol. – 2008. – Vol.62. – P.677-672.

50. TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triplee negative (basallike) breast cancer [abstract 1009] / L. Carey, H. Rugo, P. Marcom [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26. – P.15.

51. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy / H. Farmer, N. McCabe, C. Lord [et al.] // Nature. – 2005. – Vol.434. – P.917-921.

В.В. Огоренко

МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПСИХОТЕРАПІЇ ПРИ ОНКОПАТОЛОГІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ НА ЕТАПАХ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ В ДООПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

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

Ключові слова: первинні пухлини головного мозку, психопатологічні порушення, тип ставлення до хвороби, симптоми-мішені, психотерапевтична допомога
Key words: primary brain tumors, psychopathological infringements, type of the attitude to illness, symptoms-targets, psychotherapeutic help

Резюме. В статті розглянуті можливості застосування психотерапії у больових з первинними опухлями головного мозку. Представлені дані клінічного психіатричного та патопсихологічного дослідження пограничних психопатологічних порушень. Изучена динаміка змін у структурі психопатологічної симптоматики в результаті проведеної психотерапевтичної інтервенції в відповідності з виділеними симптомами-мишенями. Изложена концепція побудови індивідуальної моделі психотерапевтичної допомоги, базуючої на результатах дослідження.

Summary. In the article possibilities of application of psychotherapy in patients with primary brain tumors are considered. Data of clinical psychiatric and pathological researches of boundary psychopathological infringements are presented. Dynamics of variations in the structure of psychopathological semiology as a result of the conducted psychotherapeutic intervention according to the distinguished symptoms-targets is studied. The concept of construction of individual model of the psychotherapeutic help based on research is results is presented.

Незважаючи на великий матеріал, отриманий завдяки клінічним дослідженням психічних проявів нейроонкологічної патології, дані про особливості психопатологічної симптоматики при пухлинах головного мозку (ПГМ) досить суперечливі [1, 2, 3]. Багато в чому невирішеною залишається проблема ранньої діагностики, особливо при маніфестації первинних ПГМ психічними розладами. Факт діагнозу смертельної хвороби відбивається на психічному стані онкологічних хворих з будь-якою локалізацією пухлинного процесу - за даними літератури, кожен другий пацієнт страждає різними психічними порушеннями [9, 10], які в свою чергу вкрай негативно впливають на перебіг більшості онкологічних захворювань і сприяють настанню передчасної смерті [4]. Разом з тим, існує цілий ряд особливостей, що виділяють пацієнтів з пухлинами головного мозку із загальної популяції онкологічних хворих. Безсумнівно, діагноз «пухлина головного мозку» є потужним стресовим фактором, що має надзвичайний по силі і тривалості психотравмуючий вплив на особистість хворого [7, 8], однак практично відсутні дані, присвячені дослідженню етіопатогенетичних механізмів та особливостей психогенно-особистісних реакцій, що виникають на факт діагностики ПГМ. Досвід широкого застосування психотерапії в ком-

плексному лікуванні та реабілітації хворих з онкологічними захворюваннями різної локалізації, на жаль, не поширюється на популяцію пацієнтів нейроонкологічних клінік.

Метою роботи було вивчення можливостей психотерапії на етапах диференційної діагностики та лікування хворих з ПГМ в доопераційному періоді для подальшої розробки стратегії психофармакологічної корекції та психотерапевтичної допомоги на госпітальному та постгоспітальному етапах лікування і реабілітації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Робота проведена в структурі дослідження особливостей психічних порушень у хворих з психопатологічним варіантом клінічної маніфестації первинних ПГМ. Дослідження проводилося на етапах консультування, амбулаторного та стаціонарного обстеження та лікування в передопераційному періоді, з добровільної згоди пацієнтів і найближчих родичів. З огляду на мету і завдання дослідження, при формуванні вибірки хворих виключалися пацієнти з супутніми хворобами нервової системи та соматичними захворюваннями, що викликають ранне ураження нервової системи; з преморбідним обтяженням психічними розладами, ознаками порушення свідомості, а також когнітивними розладами, що досягають клінічного рівня. Критеріями для

проведення психокорекції та психотерапії служили виявлені психічні розлади непсихотичного регістру, що були ранніми проявами клінічної маніфестації первинних ОГМ. Етапи роботи включали:

- психопатологічну і патопсихологічну оцінку синдромів і симптомокомплексів, спрямовану на виявлення мішеней психотерапевтичного впливу;

- визначення методу і проведення психотерапевтичного впливу відповідно до виділених симптомів - мішеней (клінічним обґрунтуванням вибору методу лікувального впливу служили психопатологічні та експериментально – психологічні характеристики психічного стану хворих);

- повторне комплексне клініко – психопатологічне та патопсихологічне дослідження, спрямоване на виявлення динаміки змін у структурі психопатологічної симптоматики (що служило також диференційно - діагностичним критерієм для уточнення етіопатогенезу психічного розладу) і оцінка реалізації основного психотерапевтичного завдання - формування максимально адаптивних (у рамках ресурсів особистості) способів реагування на хворобу, що не супроводжуються запереченням реальності захворювання, відмовою від лікування та іншими порушеннями комплаєнтності.

Використовувалося клінічне психіатричне обстеження, що включало структуроване інтерв'ю, клініко-психопатологічна частина якого містила стандартні міжнародні критерії психічних розладів за МКХ-10 і оригінальні критерії оцінки психічних порушень, які розроблені на етапі підготовки дослідження і дозволяють уточнювати біографічні дані, рівень освіти, культуральні особливості мікросередовища, соціальний і сімейний статус, наявність протягом декількох років до виникнення новоутворення головного мозку важких стресових подій, преморбідні особистісні характеристики. У патопсихологічному дослідженні використані модифіковані варіанти методики ЛОБІ, методика колірного вибору Люшера.

Як базисний метод психотерапевтичного впливу використовувалася ад'ювантна психологічна терапія (АПТ) (короткострокова, проблемно-фокусована групова програма когнітивно-біхевіорального напрямку), а також індивідуальна раціональна і сімейна терапія [5, 6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Враховуючи критерії відбору, вибірку склали 159 пацієнтів у віці від 21 до 56 років, з них 76 чоловіків і 83 жінки (середній вік $41,4 \pm 11,5$

року і $44,6 \pm 12,3$ року відповідно). На початкових етапах діагностики психічні розлади у вивченій вибірці хворих переважно були кваліфіковані в рамках таких категорій, як «невротичні, пов'язані зі стресом і соматоформні», «розлади настрою», «органічні, включаючи симптоматичні». Психопатологічним варіантом прояву формування ПГМ пояснюється тривалість клініко-діагностичного періоду і, відповідно, можливість спостереження і дослідження хворих (середня величина зазначеного періоду з моменту первинного звернення до верифікації ПГМ склала $7,9 \pm 5,8$ місяця). У хворих, що увійшли до вибірки, в ініціальному періоді на синдромальному і симптоматичному рівнях переважали неврозоподібні (астенічні та іпохондричні) стани та непсихотичні розлади настрою (переважно депресивні). У період виражених маніфестних проявів за частотою спостережень на першому місці відзначені непсихотичні афективні розлади (в переважній більшості - атипові депресивні синдроми) і особистісні порушення (поява клінічного радикала, коригуючого з провідними властивостями преморбіда, або виникнення симптомів психопатоподібного регістру поза зв'язком з характерологічними особливостями особистості).

Неврозоподібний реєстр був представлений компонентами неврастенічного, обсесивно-фобічного і істеричного симптомокомплексів, виникненню яких у більшості спостережень передували чітко окреслені астенічні стани, що включали переважно емоційно-гіперестетичні розлади. Істеричний симптомокомплекс характеризувався вираженою конверсійною симптоматикою з ситуаційною залежністю появи і ступеня виразності.

Афективні розлади були представлені тільки гіпотимічними станами і більшою мірою залежали від локалізації процесу: при лобовій локалізації характеризувалися адинамічною субдепресією з переважанням млявості, відсутності бажань, тугою без вітального компонента, що переживається як байдужість, і астеносубдепресивним симптомокомплексом - нерізно вираженою тугою з відчуттям втрати життєвого тону, психічною стомлюваністю, слабкістю, які поєднувалися з гіперестезією, емоційною лабільністю, неухважністю уваги; при скроневій і тім'яній локалізації спостерігалися типовий субдепресивний синдром і симптомокомплекс тужливо-депресивних і тривожно-депресивного станів. Дебют первинних пухлин головного мозку особистісними порушеннями характеризувався як появою клінічного радикала, коригу-

ючого з провідними властивостями преморбіда, так і виникненням симптомів психопатоподібного реєстру поза зв'язком із характерологічними особливостями особистості. Ці прояви спочатку розцінювалися як реакції адаптації, оскільки за часом виникнення збігалися з актуальними негативними стресовими подіями життя пацієнтів.

Дослідження ставлення до хвороби виявило перевагу типу ставлення до хвороби (ТСХ) з порушенням соціальної адаптації (у 36,5% - інтрапсихічний тип напрямку соціальної дезадаптації (НСД), у 34,0% - екстрапсихічний тип НСД; у 29,5% виявлено ТСХ без істотних порушень соціальної адаптації).

Тест колірних виборів чітко констатував у хворих стан емоційної напруженості, фізіологічного дискомфорту, занепокоєння, перевтоми, почуття безсилля, розвинуте у процесі протидії несприятливим обставинам, дратівливість у відповідь на ситуацію, що склалася, виражену вибірковість в особистісних контактах, образливість. Відзначалася незадовільність собою, пасивний протест проти обставин, що склалися, підвищена чутливість до середовищних впливів, зниження соціальної активності, відхід від широких контактів з людьми. Основними патопсихологічними феноменами були схильність до коливань настрою, наполегливість, нетерпимість, образливість, імпульсивність вчинків, запальність та дратівливість, схильність до накопичення негативних емоцій. Це суперечливо поєднувалося з переважанням пасивно-страждальної особистісної позиції, високим рівнем усвідомлення наявних проблем і песимістичною оцінкою своїх перспектив, низьким рівнем включення в соціальне середовище, відгородженістю, відчуттям внутрішньої дисгармонії, невпевненістю в собі. Поєднання різноспрямованих тенденцій і суперечливості реакцій свідчило про глибокий внутрішній конфлікт та особистісну дисгармонію хворих, у деяких випадках - про підвищення суїцидального ризику. У ситуаціях стресу основними захисними механізмами були: раціоналізація, прагнення перекласти провину за невдачу на оточуючих і знизити цінність того, що здається недосяжним; прагнення дати ситуації своє власне пояснення, яке не завжди збігається із загальноприйнятим; обмежувальна поведінка, звужуюча діапазон активності; витіснення психологічних проблем або поведінкові агресивні реакції; підсвідоме відторгнення інформації, травмуючої особистість.

Таким чином, проведене на першому етапі психолого - психіатричне дослідження дозволило

виділити наступні мішені психотерапевтичного впливу: зниження інтенсивності тривожних і депресивних переживань, у пацієнтів із проявами деморалізації - формування менш катастрофічного образу хвороби і усвідомлення загрозливих наслідків некомплаєнтної поведінки; гармонізація сприйняття власної хвороби, спрямована на зменшення почуття безсилля, фобічних і депресивних симптомокомплексів, що виникають на факт діагностики онкологічного захворювання головного мозку; підвищення комплаєнтності за рахунок прийняття факту діагностики пухлини у хворих з дезадаптивним «запереченням» значущості хвороби, що призводить до ігнорування тривожних ознак і симптомів та допомоги у боротьбі з діагнозом ПГМ.

Ефективність психотерапії. Повторне комплексне клініко-психопатологічне та патопсихологічне дослідження, проведені з метою верифікації клінічних феноменів, підтвердили ефективність психотерапевтичного впливу у вивченій вибірці хворих. Результати дослідження можна поділити на дві групи. **Першу** з них складають отримані дані про роль психологічних аспектів реакції особистості на онкологічні захворювання при виникненні і розвитку психічних розладів, які при ПГМ необхідно розглядати у структурі нозогенії. Позитивна динаміка змін у структурі психопатологічної симптоматики як результат психотерапевтичного впливу виявлена у 136 (85,5%) пацієнтів: у 69 хворих відзначена виражена редукція субсиндромальних тужливо-депресивних і тривожно-депресивних станів, у 48 спостереженнях вдалося досягти купірування obsesивно-фобічних порушень; у 29 пацієнтів досягнута позитивна динаміка в редукції соматоформних вегетативних порушень. Відсутність результатів психотерапевтичного впливу відзначена у хворих з вираженою конверсійною симптоматикою, а також при перевазі адинамічної субдепресії (всі спостереження відносяться до верифікованих у подальшому злоякісних ПГМ, переважно лобової локалізації). **Другу** групу склали верифіковані експериментально-психологічним дослідженням дані про ефективність психотерапевтичної корекції дезадаптивних патернів ставлення до хвороби, що виявляються зокрема «деморалізацією» і «запереченням». Допомога у подоланні думок про діагноз, формування менш катастрофічного образу хвороби у пацієнтів та членів їх сім'ї в 147 (92,5%) спостереженнях дозволило сформуваати адекватну медичну позицію, орієнтовану на прийняття лікарських рекомендацій і вироблення самостійних рішень у такій психотравмуючій

ситуації, як необхідність оперативного втручання. Відзначена редукція проявів некомплектної поведінки завдяки прийняттю факту діагнозу пухлини, усвідомленню загрозливих наслідків ігнорування тривожних ознак і симптомів і, відповідно, формуванню нових адаптивних способів подолання хвороби.

ПІДСУМОК

Таким чином, існуючі особливості, які виділяють пацієнтів з пухлинами головного мозку із загальної популяції онкологічних хворих, не виключають можливостей диференційованого застосування психотерапевтичного втручання. Клінічне психолого-психіатричне дослідження та оцінка результатів психотерапії безсумнівно можуть служити диференційно-діагностичним кри-

терієм для уточнення етіопатогенезу психічних розладів при ПГМ. Побудова індивідуальної моделі психотерапевтичної допомоги, що базується на вивченні психологічних характеристик, дозволить впливати на ряд особливостей клінічної картини психопатологічних проявів пухлин на госпітальному етапі, а також мінімізувати наслідки оперативного лікування ПГМ. Такий підхід може сприяти вирішенню багатьох важливих завдань у наданні психотерапевтичної допомоги, включаючи купірування психопатологічної симптоматики та адекватну оцінку результату лікування в динаміці з відповідною корекцією своєчасної методики в разі незадовільного ефекту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абашеев-Константиновский А.Л. Психопатология при опухолях головного мозга. – 2 изд., испр. / А.Л. Абашеев-Константиновский. – М.: Медицина, 1973. – 200с.
2. Гринберг Д., Амиофф М., Саймон Р. Клиническая неврология. – М., 2004. – С. 452–476.
3. Доброхотова Т.А. Нейропсихиатрия. - М.: БИНОМ, 2006.
4. A pilot study of interpersonal psychotherapy by telephone with cancer patients and their partners / J.M. Donnelly, S. Fleishman [et al.] // Psychooncology. – 2000. – Vol. 9 – P. 44-56.
5. Greer S. Evaluation of adjuvant psychological therapy for clinically referred cancer patients / S. Greer, S. Moorey, J. Baruch // Br. J. Cancer. -2002 – Vol. 63. – P. 257-260.
6. Greer S. Psychooncology: its aims, achievements and future tasks / S. Greer // Psychooncology. - 1994. - Vol. 3, N2. - P. 87-101.
7. Meyer T.J., Mark M.M. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments / T.J. Meyer, M.M. Mark // Health. Psychol. – 1995. – N 14. – P. 101-108.
8. Petticrew M. Influence of psychological coping on survival and recurrence in people with cancer: systematic review / M. Petticrew, R. Bell, D. Hunter // BMJ. – 2002 - Vol. 325. – P.1066.
9. Psychosocial morbidity and its correlates in cancer patients of the Mediterranean area: findings from the Southern European. Psycho-Oncology Study / L. Grassi, L. Travado, F.L. Moncayo [et al.] // J. Affect. Disord. – 2004. – Vol. 83. – P. 243-248.
10. The Demoralization Scale. A report of its development and preliminary validation / Kissane D.W., Wein S., Lave A. [et al.] // J. Palliat. Care. – 2004. – Vol. 20. – P. 269-276.



УДК 616-022.854.2-036-08:615.37:577.175.1

Є.М. Дитятковська

ТЕМПІ І ХАРАКТЕР ДИНАМІКИ РІВНЯ ЦИТОКІНІВ ПІД ВПЛИВОМ АСИТ У ХВОРИХ НА ПОЛІНОЗ

*Міський алергологічний центр (міська клінічна лікарня № 7)
м. Дніпропетровськ*

Ключові слова: поліноз, АСИТ, цитокіни

Key words: pollinosis, ASIT, cytokines

Резюме. В статті представлені результати дослідження впливу різного количества курсов предсезонной алерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) на темпы и характер динамики основных цитокинов аллергического воспаления (интерлейкины 4, 5, 10, 12, интерферон-гамма) у 90 больных поллинозом в возрасте от 18 до 55 лет. Установлено, что положительная динамика продукции всех изученных цитокинов, кроме интерлейкина 10, отмечается у большинства пациентов

(более 60%), а ее темпы и характер зависят от количества курсов. Наиболее активное переключение иммунного ответа с Т-хелперов 2 типа на Т-хелперы 1 типа отмечалось после третьего курса АСИТ, что свидетельствует о целесообразности проведения не менее трех курсов терапии для достижения клинического эффекта.

Summary. The results of impact of different number of allergen-specific immunotherapy (ASIT) courses onto the rates and characteristics of dynamics of main allergic inflammation cytokines (interleukines 4,5,10, 12, interferon-gamma) in 90 patients with pollinosis, aged from 18 to 55 years are presented in the article. It was defined that the positive production dynamics of all cytokines besides interleukine-10 is marked in the majority of patients (more than 60%), and its rates and characteristics depend on number of courses. The most active switch of immune response from T-helpers 2 type to T-helpers 1 type was marked after the third ASIT course; this evidences about the expediency of carrying out not less than three courses of therapy for clinical effect achievement.

Останніми десятиліттями значно збільшилася поширеність полінозу, особливо в м. Дніпропетровську, де активна господарська діяльність, погіршуючи стан екології, впливає на агресивність алергенів. Зокрема, за десятирічний період поширеність полінозу серед міського населення збільшилась у понад 5 разів – з 30,1 на 100 тис. населення у 1991 році до 114,6 у 2004 році і до 157,9 на 100 тис. населення у 2009 році.

Серед методів лікування полінозу особливе місце займає алерген-специфічна імунотерапія пилковими алергенами (АСІТ). Перевагою АСИТ перед іншими методами лікування алергії, на думку О.М. Курбачевої, є безпосередня дія на патогенез захворювання з корекцією всіх ланок алергічного процесу, а не вплив лише на симптоматичні прояви. При цьому позитивна клінічна динаміка досягається в 80-90% випадків.

АСІТ, розпочата на ранній стадії хвороби:

- може вплинути на подальший розвиток алергічного захворювання;
- запобігає трансформації алергічного риніту в астму у дітей і дорослих.
- запобігає приєднанню нової сенсibiliзації у пацієнтів з моносенсибилізацією;
- тривало зберігає свою активність після її відміни.

У низці досліджень встановлено, що АСИТ призводить до зменшення рівня інтерлейкіну (ІЛ) 4 і збільшення концентрації інтерферону - гамма (ІФН- γ). Це свідчить про перемикання Т-хелперної відповіді 2 типу на 1 тип (Тх2, Тх1). Проте дотепер механізми перебудови Т-клітинної ланки вивчено недостатньо.

Враховуючи все вищевикладене, метою нашого дослідження було вивчення темпу і характеру динаміки показників цитокінів під впливом різних курсів АСИТ пилковими алергенами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під нашим спостереженням перебували 90 хворих на поліноз у формі алергічного риніту і ринокон'юнктивіту, віком від 18 до 55 років. Середній вік (М \pm s) – 35,6 \pm 10,9 року, серед них жінок – 53 (58,9%), чоловіків – 37 (41,1%).

У всіх хворих була виявлена сенсibiliзація до алергенів полину, амброзії, лободи, кукурудзи, циклохени, соняшника за допомогою прік-тестів з відповідними алергенами виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна).

Усім пацієнтам була проведена передсезонна АСИТ причинно-значущими алергенами за експрес - схемою. Для цього використовували водно-сольові розчини алергенів (в 1 мл розчину – 10000 РНУ алергену), виробництва ТОВ «Імунолог» (м. Вінниця, Україна). 43 (47,8%) хворих одержали один курс, 16 (17,8%) – два курси, 12 (13,3%) – три курси, 19 (21,1%) пацієнтів – п'ять курсів АСИТ. Виділені підгрупи за кількістю курсів АСИТ були порівнянними за віком ($p > 0,10$ при всіх порівняннях за критерієм Дункана) і статтю ($p > 0,20$ за критерієм χ^2) пацієнтів.

У всіх хворих визначався рівень ІЛ-4, 5, 10, 12, ІФН- γ у сироватці крові до і після відповідного курсу АСИТ. Імунологічне дослідження проводилось методом твердофазного імуносорбентного ензимозв'язаного аналізу за допомогою діагностичних реагентів компанії «Diacclone» (Франція).

Статистична обробка отриманих даних проводилась з використанням пакету програм Statistica v6.1® (Statsoft Inc., США). Перевірка відповідності розподілу показників, що вивчалися, нормальному закону за критерієм Колмогорова-Смирнова показала відсутність відхилень від нього ($p > 0,05$) в більшості випадків (80%). Проте, з урахуванням наявності відмінностей розподілу в окремих групах і на окремих етапах дослідження, аналіз динаміки проводився за

допомогою непараметричних методів (критерій Вілкоксона, зміни медіани – Me).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати аналізу темпів і характеру змін показників цитокинового профілю у хворих на поліноз в цілому (табл. 1) продемонстрували ефективність передсезонної АСІТ, що виявлялось вірогідним ($p < 0,05-0,001$) зниженням, у порівнянні з вихідним рівнем, продукції ІЛ-4 (в середньому на 14,3%), ІЛ-5 (на 23,0%), підвищенням синтезу ІЛ-12 (на 53,2 пг/мл або на 84,4%) і ІFN- γ (на 5,45 пг/мл або на 181,7%). Як показав аналіз індивідуальних даних, така динаміка була характерною для більшості обстежених хворих (понад 60%). Найбільш виражений пози-

тивний ефект АСІТ відзначено за динамікою вмісту ІFN- γ – його рівень підвищився у 94,4% хворих і дещо зменшився лише в 5 випадках. Зниження синтезу ІЛ-4 і ІЛ-5 мало місце у 70,0% і 78,9% хворих відповідно. Продукція ІЛ-12 – провідного цитокіну, який посилює клітинно-опосередковану імунну відповідь, зокрема індукцію синтезу ІFN- γ , під впливом АСІТ збільшилась у 67,8% хворих.

Найбільш варіабельною була динаміка ІЛ-10 – в однієї половини хворих (51,1%) його вміст зменшився, в іншій, навпаки, підвищився (48,9%), що вплинуло на загальну динаміку середнього показника в групі (зміна медіани на 0,9%, $p > 0,50$ за критерієм Вілкоксона).

Таблиця 1

Темпи і характер динаміки середніх значень показників у хворих на поліноз під впливом АСІТ (n=90)

Показник	Зміни середніх значень (Me)		Кількість хворих, у яких показник	
	абс., пг/мл	%	знизився	підвищився
ІЛ-4	-0,08 *	-14,3	63 (70,0%)	27 (30,0%)
ІЛ-5	-0,99 *	-23,0	71 (78,9%)	19 (21,1%)
ІЛ-10	-0,05	-0,9	46 (51,1%)	44 (48,9%)
ІЛ-12	+53,20 *	+84,4	29 (32,2%)	61 (67,8%)
ІFN- γ	+5,45 *	+181,7	5 (5,6%)	85 (94,4%)

Примітка. * – $p < 0,05-0,001$ до і після АСІТ за критерієм Вілкоксона

Аналіз впливу різних за кількістю курсів АСІТ на зміну цитокинового профілю у хворих на поліноз дозволив установити наступні закономірності (табл. 2-5).

Як видно з таблиці 2, після першого курсу АСІТ спостерігались основні тенденції, характерні для всієї групи хворих на поліноз, описані вище: вірогідне ($p < 0,05-0,001$) зниження рівнів ІЛ-4 (на 14,5%) і ІЛ-5 (на 20,7%) та збільшення

вмісту ІЛ-12 (на 76,7%) і ІFN- γ (на 269,6% або в 3,7 разу), що підтверджує ефективність методу. Середній рівень ІЛ-10 залишився незмінним ($p > 0,90$). Індивідуальна динаміка показників на рівні окремого пацієнта також була близькою до загальних тенденцій у групі – позитивні зміни цитокинового профілю під впливом АСІТ відзначено у 62,8% (ІЛ-12) до 97,7% (ІFN- γ) хворих.

Таблиця 2

Темпи і характер динаміки середніх значень показників у хворих на поліноз під впливом першого курсу АСІТ (n=43)

Показник	Зміни середніх значень (Me)		Кількість хворих, у яких показник	
	абс., пг/мл	%	знизився	підвищився
ІЛ-4	-0,07 *	-14,5	30 (69,8%)	13 (30,2%)
ІЛ-5	-0,91 *	-20,7	35 (81,4%)	8 (18,6%)
ІЛ-10	-0,10	-1,8	21 (48,8%)	22 (51,2%)
ІЛ-12	+48,3 *	+76,7	16 (37,2%)	27 (62,8%)
ІFN- γ	+6,20 *	+269,6	1 (2,3%)	42 (97,7%)

Примітка. * – $p < 0,05-0,001$ до і після АСІТ за критерієм Вілкоксона

Оцінюючи дані, наведені в таблиці 3, видно, що після двох курсів АСІТ вірогідні ($p < 0,05-0,01$) зміни відзначались лише за показниками ІЛ-4 (зменшення на 19,3%, у 75,0% пацієнтів) і ІFN- γ (підвищення на 125%, у 87,5% пацієнтів). Динаміка показників ІЛ-5 і ІЛ-12 була слабви-

раженою ($p > 0,30$). Після АСІТ майже у половини хворих відбулося зниження ІЛ-12 (43,8%) і підвищення продукції ІЛ-10 (50,0%), що вказує на відсутність імунологічного ефекту у цих пацієнтів на даному етапі дослідження.

Таблиця 3

Темпи і характер динаміки середніх значень показників у хворих на поліноз під впливом двох курсів АСІТ (n=16)

Показник	Зміни середніх значень (Me)		Кількість хворих, у яких показник	
	абс., пг/мл	%	знизився	підвищився
ІЛ-4	-0,11 *	-19,3	12 (75,0%)	4 (25,0%)
ІЛ-5	-0,61	-15,5	10 (62,5%)	6 (37,5%)
ІЛ-10	-0,45	-6,8	8 (50,0%)	8 (50,0%)
ІЛ-12	+15,90	+23,7	7 (43,8%)	9 (56,3%)
ІFN- γ	+3,75 *	+125,0	2 (12,5%)	14 (87,5%)

Примітка. * – $p < 0,05-0,001$ до і після АСІТ за критерієм Вілкоксона

Найкраща динаміка показників цитокинового профілю наголошувалася після трьох курсів АСІТ пилюковими алергенами. Як видно з таблиці 4, під впливом АСІТ відбулося вірогідне ($p < 0,05-0,001$) зниження вмісту цитокинів ІЛ-4 (на 16,7%, у 75,0% пацієнтів) і ІЛ-5 (на 34,4%, у 91,7% хворих) з суттєвим підвищенням продукції ІЛ-12 (на 114,5%, у 83,3% хворих) і ІFN- γ (на 127,9%, у 91,7% осіб). Як і в попередніх випадках, динаміка вмісту ІЛ-10 у сироватці крові мала суперечливий характер – у 58,3% пацієнтів він зменшився, в інших (41,7%) – підвищився. В цілому темпи і характер динаміки основних цитокинів алергічного запалення при полінозі та їх антагоністів підтверджують ефект перемикання імунної відповіді з Тх2 на Тх1 після третього курсу АСІТ.

Позитивний імунологічний ефект п'яти курсів АСІТ, як показано в таблиці 5, проявився віро-

гідною ($p < 0,01-0,001$) активацією Тх1- клітин: секреція ІFN- γ у середньому підвищилась на 250% або в 3,5 разу, майже у всіх пацієнтів (94,7%), а ІЛ-12 – в 2,1 разу, у 78,9% хворих. Щодо пригнічення активності Тх2- клітин, то вірогідні ($p < 0,05$) зміни відзначено за вмістом ІЛ-5 – рівень знизився в середньому на 20,9%, у 78,9% пацієнтів. Динаміка ІЛ-4 була невираженою ($p > 0,20$) – зменшення активності цього цитокину відбулося у 63,2% пацієнтів і склало в середньому 12,5%. Зміни ІЛ-10, як і в попередніх випадках, були різноспрямованими. Наведені дані свідчать, з одного боку, про позитивну дію АСІТ на стабілізацію цитокинового профілю у хворих на поліноз, а з іншого – про те, що навіть після п'ятого курсу АСІТ у деяких хворих залишається активність Тх2- відповіді.

Таблиця 4

Темпи і характер динаміки середніх значень показників у хворих на поліноз під впливом трьох курсів АСІТ (n=12)

Показник	Зміни середніх значень (Me)		Кількість хворих, у яких показник	
	абс., пг/мл	%	знизився	підвищився
ІЛ-4	-0,10 *	-16,7	9 (75,0%)	3 (25,0%)
ІЛ-5	-1,55 *	-34,4	11 (91,7%)	1 (8,3%)
ІЛ-10	-1,05	-15,7	7 (58,3%)	5 (41,7%)
ІЛ-12	+76,7 *	+114,5	2 (16,7%)	10 (83,3%)
ІFN- γ	+4,35 *	+127,9	1 (8,3%)	11 (91,7%)

Примітка. * – $p < 0,05-0,001$ до і після АСІТ за критерієм Вілкоксона

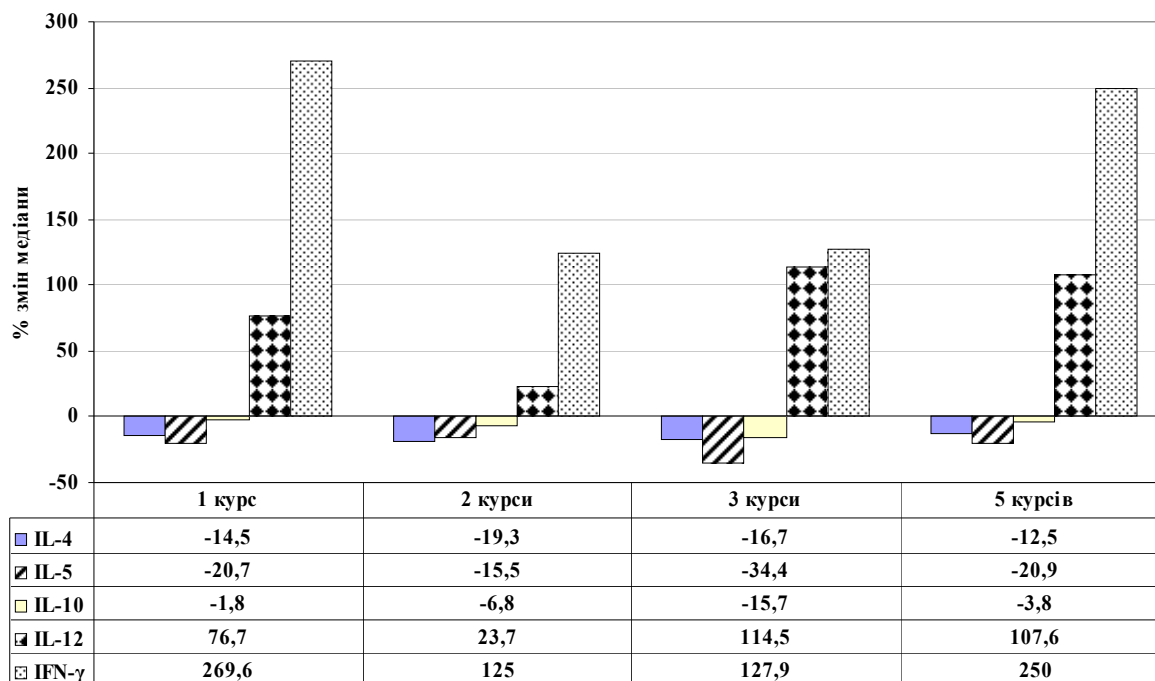
Темпи і характер динаміки середніх значень показників у хворих на поліноз під впливом п'яти курсів АСІТ (n=19)

Показник	Зміни середніх значень (Me)		Кількість хворих, у яких показник	
	абс., пг/мл	%	знизився	підвищився
IL-4	-0,08	-12,5	12 (63,2%)	7 (36,8%)
IL-5	-0,85 *	-20,9	15 (78,9%)	4 (21,1%)
IL-10	-0,20	-3,8	9 (47,4%)	10 (52,6%)
IL-12	+61,20 *	+107,6	4 (21,1%)	15 (78,9%)
IFN-γ	7,50 *	+250,0	1 (5,3%)	18 (94,7%)

Примітка. * – p<0,05-0,001 до і після АСІТ за критерієм Вілкоксона

Таким чином, результати дослідження показали, що після проведення курсів АСІТ, незалежно від їх кількості, у хворих на поліноз відзначається вірогідне підвищення продукції маркеру активності Тх1-клітин – IFN-γ, у середньому на 125-270% (рис.). Вірогідне підвищення іншого маркеру Тх1 (IL-12) відбувається після всіх курсів АСІТ (на 76,7-114,5%), крім другого. Щодо динаміки маркерів активності Тх2- клітин, то вона залежала від кількості курсів АСІТ. Зокрема, вірогідне зниження IL-4 (рання фаза запалення) відзначалось після всіх курсів (на

14,5-19,3%), крім п'ятого; зменшення продукції IL-5 (відповідає за пізню фазу запалення) – після всіх курсів (на 20,7-34,4%), крім другого. Динаміка IL-10 була різноспрямованою і в середньому майже не змінилась. Найкраща позитивна динаміка продукції всіх цитокінів, що вивчались, крім IL-10, відзначалась після третього курсу АСІТ, що свідчить про стійку тенденцію до перемикання відповіді з Тх2 на Тх1, яка в основному збереглася після проведення п'яти курсів АСІТ.



Динаміка середніх рівнів (медіан) цитокінів алергічного запалення під впливом різних за кількістю курсів АСІТ у хворих на поліноз

ВИСНОВКИ

1. Передсезонна АСІТ пилюковими алергенами у дорослих хворих на поліноз має позитивний вплив на синтез основних цитокінів алергічного запалення і їх антагоністів (ІЛ-4, 5, 12, ІFN- γ) у переважної кількості пацієнтів (понад 60%), але темпи і характер динаміки залежать від кількості курсів АСІТ.

2. Незалежно від кількості курсів АСІТ, майже у всіх хворих на поліноз (понад 87%) відбувається суттєве збільшення продукції ІFN- γ (від 2,2 до 3,7 рази), що свідчить про активність Тх1- відповіді.

3. Інгібування Тх2- відповіді здебільшого

проявляється зниженням синтезу ІЛ-4 (в середньому на 12,5-19,3%) і ІЛ-5 (від 15,5 до 34,4%).

4. Підвищення рівня ІЛ-12, що відповідає за активацію Тх1- відповіді, під впливом АСІТ відбувається у більшості хворих на поліноз (в середньому на 23,7-114,5%), особливо після третього і п'ятого курсу АСІТ.

5. Найбільш активне перемикання Тх2- відповіді на Тх1 починається після третього курсу АСІТ, що вимагає для досягнення клінічного ефекту проведення не менш ніж трьох курсів АСІТ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Заболотний Д.І. Алергійний риніт / Д.І. Заболотний, Б.М. Пухлик // Лікування та діагностика. – 2002. – № 3. – С. 20-25.

2. Кайдашев І.П. Теоретичні основи сублінгвальної специфічної імунотерапії та окремі основи її практичного застосування: метод. рекомендації / І.П. Кайдашев, Г.М. Дранік. – К., 2007. – 27с.

3. Клиническая аллергология / под ред. Р.М. Хаитова. – М., 2002. – 624 с.

4. Пухлик Б.М. Элементарная аллергология / Б.М. Пухлик. – Винница, 2002. – 148 с.

5. Частная аллергология. Т.2 / под ред. Г.Б. Федосеева. – СПб., 2001. – С. 10-28.

6. Canonica G. Sublingual immunotherapy in the treatment of adult allergic rhinitis patients / G. W. Canonica, G. Passalacqua // Allergy. – 2006. – Vol. 61, Suppl. 81. – P. 20-23.

7. Joint council of allergy, asthma and immunology. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 120. – P. 25-85.

8. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study / L. Jacobsen, B. Niggeman, S. Dreborg, H.A. Ferdousi [et al.] // Allergy. – 2007. – Vol. 62. – P. 943-948.



УДК 616.62-007.46/.008.22-036-089

**І.О. Македонський,
О.П. Піддубна**

КЛІНІЧНІ МОЖЛИВОСТІ СИСТЕМ З БІОЛОГІЧНИМ ЗВОРОТНИМ ЗВ'ЯЗКОМ У ЛІКУВАННІ НЕТРИМАННЯ СЕЧІ У ДІТЕЙ З ЕКСТРОФІЄЮ СЕЧОВОГО МІХУРА

*Дитяча міська клінічна лікарня №3 ім. проф. М.Ф.Руднева
м. Дніпропетровськ*

Ключові слова: екстрофія сечового міхура, нетримання сечі, біозворотний зв'язок

Key words: bladder exstrophy, incontinence, biofeedback

Резюме. Проведено исследование эффективности комплексных реабилитационных мероприятий с использованием медико-технических систем с биологической обратной связью (БОЗ) для коррекции функций мышц тазового дна при недержании мочи у детей с экстрофией мочевого пузыря. Показано, что проведение БОС-терапии в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна не имеет абсолютных противопоказаний, является патогенетически обоснованным, клинически эффективным и хорошо сочетается с другими видами лечения (как консервативного, так и хирургического). Предложены количественные критерии оценки выраженности нарушений мочеиспускания и результатов БОС-тренинга. Показано наличие статистически достоверной связи между результатами БОС-терапии функций тазовых мышц и снижением выраженности недержания мочи.

Summary. *Research of efficiency of complex rehabilitation measures using medical-technical systems with a biofeedback biocommunication (BFB) for the correction of functions of pelvic floor muscles in urine incontinence in children with bladder exstrophy was conducted. It is shown that realization of BFB therapy in combination with electrostimulation of pelvic floor muscles does not have absolute contra-indications, it is pathogenetically reasonable, clinically effective and combines well with other types of treatment (both conservative and surgical). Quantitative criteria of estimation of incontinence severity after BFB therapy are offered. Presence of statistically reliable connection between the results of BFB training of pelvic muscles and decline of incontinence rate was shown.*

Однією з найтяжчих уроджених вад розвитку нижніх сечовивідних шляхів є екстрофія сечового міхура (ЕСМ) [2, 4]. Після реконструктивно-пластичних операцій у більшості пацієнтів з ЕСМ на перший план виступають функціональні порушення, зумовлені малою місткістю сечового міхура, дисплазією сфінктерного апарату, порушеннями іннервації і кровопостачання тазових органів. Після хірургічного лікування провідним клінічним проявом ЕСМ є нетримання сечі [2, 4]. У пацієнтів з ЕСМ вирішення задачі відновлення, а точніше - створення (абілітації) нормальних фізіологічних функцій сечового міхура (резервуарної та евакуаторної) вимагає комплексних підходів з використанням сучасних реабілітаційних технологій. Перспективи розвитку реабілітаційних технологій пов'язують з активним клінічним застосуванням комп'ютерних систем, заснованих на принципі біологічного зворотного зв'язку (БЗЗ, або biofeedback). Спеціальні програмно-апаратні комплекси забезпечують реєстрацію, аналіз і візуалізацію фізіологічних показників і роблять доступною для пацієнта інформацію, яка у звичайних умовах не сприймається. БЗЗ-терапія є комплексом процедур, при проведенні яких людина, отримуючи по ланцюгу зворотного зв'язку інформацію про стан тієї або іншої функції власного організму, формує уміння довільно змінювати фізіологічні функції організму і розвиває навички саморегуляції. БЗЗ-система, формуючи канали зворотного зв'язку різної модальності (візуальні, слухові, тактильні і тому подібне), істотно полегшує процес навчання довільному контролю фізіологічних функцій [1, 3, 6]. У світовій літературі відсутні повідомлення про використання та ефективність лікування нетримання сечі у дітей з ЕСМ методом БЗЗ-терапії у поєднанні з електростимуляцією. Це стало метою нашого дослідження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Групу дослідження склали 34 дитини з ЕСМ (хлопчиків – 25, дівчат - 9), які знаходилися на

лікуванні в період з червня 2007 р. по лютий 2011 р. Більшість (52,9%) склали діти у віці від 6 до 8 років. Доля дітей до 6 років склала 29,4%. Основні показники вікового розподілу : 7,3 (5,7 – 7,7), відповідно медіана, 25% і 75% квартилі.

Проведено дослідження по вивченню клінічної ефективності методу ЕМГ-БЗЗ у поєднанні з електростимуляцією м'язів тазового дна. Для проведення сеансів електростимуляції (ЕС) і БЗЗ-тренінгу тазових м'язів ми використали лікувально-діагностичний комплекс UroStym (виробництво Laborie Medical Technologie, Канада). Процедуру ЕС ми проводили за стандартним протоколом комплексу UroStym, рекомендованого для лікування змішаної форми нетримання сечі (StressUrgIncont). Дозування процедури електростимуляції здійснювалося по силі стимулюючого струму, яка індивідуально підбиралася так, щоб у пацієнта під час процедури наставали відчутні, але безболісні скорочення м'язів. Максимальна тривалість ЕС-процедури складала 20 хв. Під час ЕС діти вчилися диференціювати різну інтенсивність стимулів і довільно збільшувати силу скорочення стимульованих м'язів при зменшенні сили стимулюючого струму. Курс реабілітаційних процедур проводився сесіями по 12-18 сеансів з перервами 2-3 місяці між сесіями (середня кількість сеансів у групі становила $37,5 \pm 11,7$). Обстеження усіх дітей проводилося до початку і після закінчення курсу ЕС тазових м'язів у поєднанні з БЗЗ-терапією (ЕС-БЗЗ-терапія). Процедури БЗЗ-тренінгу проводилися в двоканальному режимі з реєстрацією ЕМГ тазових м'язів і м'язів передньої черевної стінки. Обробка ЕМГ проводилася в режимі реального часу і протягом усього сеансу дозволяла візуалізувати огинаючу амплітуду ЕМГ-сигналу. Перед проведенням БЗЗ-тренінгу виконувалося налаштування комплексу відповідно до індивідуальних параметрів ЕМГ пацієнта. Ізольовано для тазових м'язів (канал 1) і м'язів передньої черевної стінки (канал 2) проводилися тести з оцінкою максимальної амплітуди і тривалості фазичних (коротких) і то-

нічних (тривалих) скорочень. Залежно від результатів тестування вибирали посилення по кожному каналу і формували сценарій проведення заняття. У сценарії задавалися послідовність, тривалість і кількість повторень фаз роботи і відпочинку. Тривалість сеансу БЗЗ-тренінгу складала 10 - 30 хв. У дітей в усіх сеансах ЕС та БЗЗ-терапії ми використали ректальні датчики для транскутанної електро-стимуляції і реєстрації ЕМГ. Оцінка тяжкості порушень функцій СМ у дітей проводилася відповідно до таблиці 1. При оцінці резервуарної функції враховувалися дані опитування дитини та/або батьків і щоденника сечовипускань. Для оцінки евакуаторної функції сечового міхура усім дітям (у яких було відсутнє тотальне нетримання сечі) проводили урофлоуметричне (УФМ) дослідження. Результати УФМ оцінювалися якісно (за формою УФМ-кривої) і кількісно (по значеннях швидкісних і об'ємних показників) (таблиця.2). Статистичний аналіз даних виконувався за допомогою програми StatPlus 2009 Professional 5.8.4. В усіх розрахунках був прийнятий рівень статистичної значущості на рівні $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

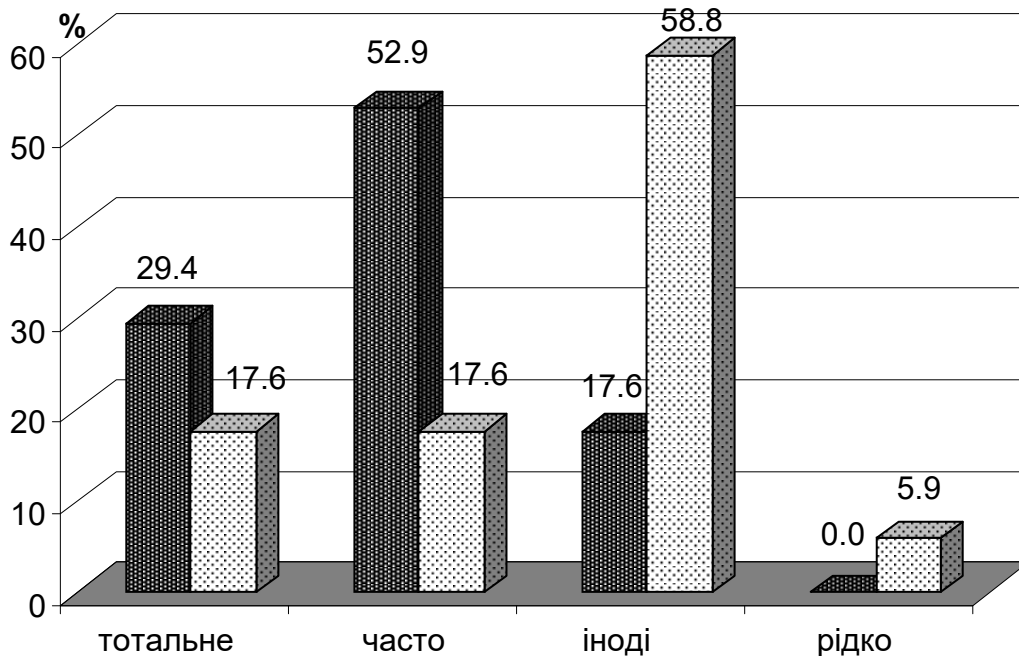
В усіх дітей досліджуваної групи до початку лікування проявлялися поєднані порушення накопичувальної і евакуаторної функцій, значною мірою зумовлені зниженням функціональної місткості СМ, малою тривалістю "сухого" періоду, високою частотою епізодів нетримання сечі, наявністю вторинних змін сечової системи. Кількісна оцінка ступеня порушень функцій СМ проводилася відповідно до міжнародної класифікації нетримання сечі. Для оцінки накопичувальної функції СМ за даними щоденника сечовипускань ми використали показники "Максимальний об'єм порції сечі" і "максимальна тривалість сухого періоду (без прокладень і памперсів)", які у дітей з ЕСМ дозволяють оцінити резервуарну функцію СМ. Дослідження фази спорожнення методом урофлоуметрії також проводилося неодноразово, і, як правило, кількісні показники розраховувалися для максимальної порції виділеної сечі. Оцінка вираженості порушень функцій МП проводилася до початку проведення ЕС-БЗЗ-терапії, а також у процесі і після закінчення реабілітаційного курсу.

Залежно від значення сумарного показника (у балах), тяжкість порушень класифікували таким чином: 1-20 балів - низький рівень; 21- 40 балів - середній рівень і від 41 балу і вище - високий рівень. До лікування у більшості дітей з ЕСМ (52,9%) градація порушень відповідала серед-

ньому рівню. Мінімальну частку складала діти з низьким рівнем порушень (5,9%), в інших пацієнтів тяжкість порушень відповідала високому рівню. Після проведення курсу БЗЗ-ЕС-терапії більшість пацієнтів (70,5%) відзначили суб'єктивне поліпшення, в першу чергу зумовлене збільшенням тривалості сухого періоду і зниженням кількості епізодів нетримання сечі в денний і нічний час. Специфіка даної групи значною мірою визначалася тим, що полакіурія і висока частота епізодів нетримання сечі проявлялися на тлі виражених порушень накопичувальної функції СМ, зумовлених відставанням (та/або порушенням) функціонального розвитку СМ. Зрозуміло, що у дітей з ЕСМ наявна вроджена вада розвитку закономірно призводить до зниження об'єму СМ. Необхідно відмітити, що у дітей з ЕСМ статистично достовірним виявився зв'язок між об'ємом СМ і проявами нетримання сечі: чим менший об'єм СМ, тим більше виражені симптоми нетримання сечі. Значення коефіцієнтів кореляції Спірмена (до та після терапії, відповідно) склали - 0,641 та - 0,866 (при критичному значенні $R_s = 0,547$ на рівні значущості $\alpha = 0,001$ для $N = 34$). Діаграми, що ілюструють зміну тяжкості порушень функцій СМ у дітей з ЕСМ після реабілітаційного курсу ЕС-БЗЗ-терапії, надані на рисунку. Зниження частки дітей з високим рівнем порушень (з 41,2% до 17,6%) і збільшення частки з низьким рівнем (з 5,9% до 35,3%) були статистично значущими ($p = 0,033$ і $p = 0,002$). Ми оцінили вплив процедур ЕС-БЗЗ на зміну функціональної місткості СМ у дітей з ЕСМ. До проведення ЕС-БЗЗ-терапії об'єм СМ (відносно нормативних показників для відповідного віку [4]) був значно понижений в усіх дітей. Частка дітей з об'ємом СМ вище 50% вікової норми склала всього 11,8%. Максимальною (47,1%) була частка дітей, у яких об'єм СМ становив менше 30% від вікових показників. До початку лікування в досліджуваній групі значення медіани показника "максимальний об'єм сечовипускання" складало 55 мл (35 - 75 мл - значення 25% і 75% кватилей). Розподіл показника "максимальний об'єм сечовипускання" до початку терапії показаний на рис. Після реабілітаційного курсу значення медіани показника склало 130 мл (80-160 мл). Частка дітей з функціональною місткістю СМ нижче 60 мл склала 23,5% (до проведення ЕС-БЗЗ-терапії аналогічні значення об'єму СМ спостерігалися у 58,8% дітей з ЕСМ, відмінності часток були статистично достовірні, $p = 0,035$). Після проведення реабілітаційного курсу також достовірно ($p < 0,001$) збільшилася частка дітей з об'ємом СМ

вище 150 мл. Частка дітей з об'ємом СМ у діапазоні 50-100% від вікової норми збільшилася до 52,3%. У цілому в групі дітей з ЕСМ (за 2 роки спостереження) об'єм СМ збільшився в 2,2

раза (1,2-2,7), збільшення функціональної місткості СМ було статистично достовірним (за ранговим критерієм Уїлкоксона $Z=4,23$ $p<0,001$).



Динаміка ступеня тяжкості нетримання сечі у дітей з ЕСМ до та після курсу абілітації

(По осі абсцис - порядкова шкала оцінки частоти епізодів нетримання сечі. По осі ординат – відносна кількість (частка, %) дітей з відповідним значенням показника. Темні стовбці - до курсу реабілітації, світлі - після курсу)

Вище ми відмічали, що кореляція між об'ємом СМ і проявами НС була негативною. Відповідно, при збільшенні об'єму СМ у дітей з ЕСМ можна чекати зниження тяжкості нетримання сечі. На рис. показаний розподіл показника, що характеризує частоту епізодів нетримання сечі до і після проведення реабілітаційного курсу. До лікування майже третина дітей (29,4%) мала крайню міру тяжкості нетримання, для якої характерне переважно мимовільне виділення сечі (з дуже малою тривалістю сухого періоду) і відсутність позиву, що істотно утрудняє вироблення навичок довільного контролю сечовипускання. Тому як обнадійливу тенденцію можна розцінювати зниження (до 17,6%) частки дітей з тотальним нетриманням сечі після ЕС-БЗЗ-терапії, хоча внаслідок нечисленності досліджуваної групи рівень статистичної достовірності досягнутий не був ($p>0,05$). Проте в цілому по групі значення показника, що характеризує тяжкість нетримання сечі вдень, зменшилося з 7 балів (6-9 балів) до 5 балів (3-6 балів, відповідно перцентілі 25% - 75%). Зниження показника (відносно значень до лікування)

було статистично достовірним (тест Уїлкоксона $Z=4,46$ $p<0,001$). Проведені до початку ЕС-БЗЗ-терапії урофлоуметричні дослідження показали, що у дітей з ЕСМ порушена евакуаторна функція СМ. В усіх дітей форма УФМ-кривої була змінена і відповідала переривчастому (у 76,5% дітей) або "плоскому" (23,5%) варіантам. Подібні зміни форми УФМ-кривої звичайно свідчать про наявність детрузорно-сфінктерної диссинергії та/або зниження скорочувальної здатності СМ (гіпоактивний СМ у фазу спорожнення). Після ЕС-БЗЗ-терапії форма УФМ кривої відповідала нормальному "дзвоноподібному" варіанту у 23,5% дітей з ЕСМ, частка дітей з переривчастим варіантом знизилася до 41,2% (відмінності часток статистично достовірні, $p=0,0001$ та $0,0035$, відповідно). Необхідно наголосити, що клінічна ефективність процедур ЕС-БЗЗ-терапії багато в чому зумовлена комплексною дією (мимовільною при ЕС і довільною при БЗЗ-терапії) на стан м'язів тазового дна (МТД). БЗЗ полегшує процес навчання довільному управлінню скорочувальною активністю тазових м'язів. Скорочення МТД викликає підвищення тонузу зов-

нішнього сфінктера і рефлекторне розслаблення детрузора у фазу наповнення, що сприяє підвищенню функціональної місткості СМ, нормалізації детрузорно-сфінктерних співвідношень, поліпшенню утримування сечі, зниженню інтенсивності імперативних позивів і зрештою визначає поліпшення функцій СМ.

Особливо необхідно відмітити, що успішність БЗЗ-тренінгу в першу чергу визначається тим,

наскільки правильно дитина навчилася виконувати необхідні вправи. Саме від цього багато в чому залежить ефективність домашніх тренувань м'язів тазового дна, коли відсутня можливість візуального контролю і корекції помилок. Для кількісної оцінки уміння доволно змінювати силу скорочення МТД необхідно враховувати показники тривалості і сили скорочень, а також точність і правильність виконання вправ (табл.1).

Таблиця 1

Оцінка результатів БЗЗ тренінгу по параметрах ЕМГ м'язів тазового дна

Назва параметру	Показник	Оцінки, відповідні різним градаціям параметру				
		1	2	3	4	5
Тривалість робочої фази, сек.	K1	до 10	10-15	15-20	20-25	більше 25
Макс. сила скорочень, мВ	K2	менше 25	25-50	50-100	100-150	більше 150
Середня сила скорочень, мВ	K3	менше 15	15-30	30-60	60-100	більше 100
Точність, (відповідність заданому шаблону, %)	K4	0-20	20-40	40-60	60-80	80-100
Правильність (ізолювані скорочення м'язів тазового дна, %)	K5	0-20	20-40	40-60	60-80	80-100

Після проведення курсу БЗЗ-терапії для кожного пацієнта розраховувався результуючий індекс $I_{БЗЗ}$ за наступною формулою:

$$I_{БЗЗ} = (K_1 + K_2 + K_3 + K_4) \cdot K_5 \quad (1);$$

де K1- K5- значення показників, які описані в таблиці 2 і характеризують тривалість (K1), амплітудні параметри ЕМГ (K1 і K2), точність (K3) і правильність виконання (K5) тестової вправи.

При максимальних значеннях усіх показників, відповідно до розрахункової формули (табл. 3), сумарний індекс $I_{БЗЗ}$ складає 100 балів. Результативність БЗЗ-ЕМГ тренінгу, залежно від значення показника $I_{БЗЗ}$ відносилася до однієї з трьох градацій : низька (до 33 балів), середня (від 34 до 67 балів) або висока (від 68 до 100 балів). У порівнянні з початком БЗЗ - тренінгу відмічалася підвищення амплітуди ЕМГ (зумовлене збільшенням середньої і максимальної сили

скорочень тазових м'язів). Спостерігалася суттєве підвищення показників точності та координації, кількісні значення яких залежать від часу (у відсотках від загальної тривалості робочої фази) знаходження ЕМГ-сигналу тазових м'язів усередині заданого шаблону. Особливо необхідно відмітити, що успішність БЗЗ-тренінгу в першу чергу визначається тим, наскільки правильно дитина навчилася виконувати необхідні вправи [6,9,10]. Саме від цього багато в чому залежить ефективність домашніх тренувань м'язів тазового дна, коли відсутня можливість візуального контролю і корекції помилок. У систему оцінки результатів тренінгу нами введений показник K5, який характеризує правильність виконання вправ у процесі тренінгу і значною мірою впливає на кількісну оцінку результативності тренінгу. Кількісне значення цього показника визначається тим, наскільки правильно, тобто ізолювано (незалежно від напруги м'язів передньої черевної стінки або сідниць), відбуваються скорочення тазових м'язів. Градації

показника K5 залежать від сумарного відрізка часу, коли амплітуда ЕМГ м'язів передньої черевної стінки знаходилася в діапазоні, який відповідає розслабленому стану відповідних м'язових груп. У дослідній групі частка дітей з низьким, середнім та високим рівнем показнику успішності БЗЗ навчання становила 23,5%, 44,1% та 32,4% відповідно (табл. 1).

Цікаво відмітити, що у значної частини дітей з ЕСМ спостерігався чіткий зв'язок між формуванням уміння доволно управляти активністю м'язів тазового дна і зниженням тяжкості порушення функцій СМ. Варіанти прояву такого зв'язку були досить різноманітні. Так, у 11 (32,4%) дітей з середнім та високим рівнем результативності БЗЗ- тренінгу (7 та 4 дитини відповідно) спостерігалася позитивна динаміка УФМ показників: зростання середньої швидкості потоку сечі, поліпшення форми урофлоумет-

ричної кривої. У 8 (26,7%) дітей після БЗЗ тренінгу, успішність якого відповідала високому (5 дітей) та середньому (3 дитини) рівню, позитивна клінічна динаміка була пов'язана зі зникненням епізодів нічного нетримання сечі, збільшенням тривалості "сухих періодів" у денний час (переважно в горизонтальному положенні), а також зниженням частоти проявів нетримання сечі в активному стані.

Для оцінки достовірності відмінностей між результативністю БЗЗ-тренінгу і ступенем поліпшення функцій СМ у дітей з ЕСМ ми розглядали нульову гіпотезу ("Результати БЗЗ-тренінгу не впливають на зміну функцій СМ") та розраховували критерій Хі-квадрат на підставі таблиць сполучення для трьох градацій ознак (табл.2) і точний критерій Фішера для випадку двох градацій (табл. 3).

Таблиця 2

Зв'язок різних градацій ознак, що характеризують успішність БЗЗ- тренінгу з варіантами динаміки функцій сечового міхура у дітей з ЕСМ

Групи з різним рівнем результату БЗЗ-тренінгу n -абс. число дітей(%)	Динаміка функцій СМ (N=34)		
	слабка динаміка n=9 (26,5%)	помірна динаміка n=13 (38,2%)	значна динаміка n=12 (35,3%)
Низький рівень n=8 (23,5%)	5	2	1
Середній рівень n=15 (44,1%)	3	8	4
Високий рівень (значне поліпшення) n=11 (32,4%)	1	3	7

При цьому низьку успішність навчання в процесі БЗЗ-тренінгу відносили до градації відсутності навичок доволної регуляції активності тазових м'язів. Значення критерію Хі-квадрат ($\chi^2=32,4$ $p<0,001$) та Фішера ($P=0,0017$) для обох варіантів (табл.5 и табл.6) групування даних дає змогу відкинути нульову гіпотезу ($p<0,05$) та констатувати, що поліпшення функції сечового міхура у дітей з ЕСМ статистично достовірно пов'язане з рівнем успішності БЗЗ-тренінгу по

формуванню навичок доволно змінювати активність м'язів тазового дна.

Виникає закономірне питання, які ж фізіологічні механізми зумовлюють ефективність БЗЗ-терапії у поєднанні з ЕС і сприяють корекції НС у дітей з ЕСМ? Хоча єдиної думки з цього приводу не існує, більшість дослідників виділяють два компоненти, здатних позитивно впливати на функції СМ.

Таблиця 3

Зв'язок наявності успіху у БЗЗ- тренінгу з поліпшенням функцій сечового міхура у дітей з ЕСМ (N=34)

Успішність БЗЗ- тренінгу				
		немає	наявна	Разом
Функція СМ	Немає поліпшення	5 (62,5%)	4 (15,4%)	9
	Наявне поліпшення	3 (37,5%)	22 (84,6%)	25
Разом		8 (100%)	26 (100%)	34

Перший компонент є неспецифічним і пов'язаний з поліпшенням кровообігу і трофічних процесів у тазових органах при підвищенні активності м'язів тазового дна. Специфічні механізми, за даними ряду авторів [7,8,9], зумовлені підвищенням функціональної місткості СМ при БЗЗ - тренінге внаслідок зниження тону детрузора на тлі підвищення активності сфінктерних механізмів: довільні скорочення зовнішнього анального і зовнішнього уретрального сфінктерів призводять до рефлекторного гальмування скорочувальної активності детрузора (анально-детрузорний та уретрально-детрузорний рефлекс). При цьому високу ефективність БЗЗ-терапії у хворих з імперативними і стресовими порушеннями сечовипускання пов'язують зі зменшенням частоти мимовільних скорочень детрузора, зниженням внутрішньоміхурового тиску, підвищенням тону сфінктера, що сприяє кращому утриманню сечі. Наш досвід свідчить, що для більшості дітей завдання ізольовано скорочувати тазові м'язи становить значні труднощі. Часто синхронно із скороченнями МТД діти напружують м'язи-антагоністи (прямий м'яз живота, сідничні, стегові м'язи), ще більше підвищуючи при цьому внутрішньочеревний тиск. Закріплення неправильної навички не сприяє клінічному поліпшенню і знижує віру в успіх консервативного лікування. Тому у клінічній (а особливо в педіатричній) практиці потрібні високоякісні багатоканальні системи БЗЗ терапії, що дозволяють наочно контролювати правильність виконання вправ і своєчасно коригувати формування умінь і навичок. Наші дослідження показали, що лікування нетримання сечі та корекція функції СМ у дітей з ЕСМ методом ЕС-БЗЗ терапії є досить ефективним, патогенетично обґрунтованим та має суттєві

переваги у порівнянні з медикаментозним лікуванням (відсутність побічних ефектів, безболісність та мінімальна інвазивність, можливість поєднання з будь-якими іншими видами лікування). Треба враховувати, що нормалізація функції СМ у значній мірі залежить від рівня успішності БЗЗ-тренінгу. На нашу думку, найбільш суттєвими чинниками, що впливають на ефективність клінічного використання систем з біологічним зворотним зв'язком, разом з початковим клінічним станом, віком і бажанням дитини навчитися самостійно контролювати функції СМ, є якість апаратно-програмного забезпечення і кваліфікований підхід до організації БЗЗ-тренінгу і оцінки його результатів.

ВИСНОВКИ

1. Комплексний похід до лікування нетримання сечі із застосуванням медико-технічних систем, які реалізують можливість пасивного (за допомогою методів електростимуляцій) і активного (на основі принципів біологічного зворотного зв'язку по ЕМГ параметрах) тренування м'язів тазового дна у дітей з ЕСМ є досить ефективним та може бути застосований у дітей віком від 3 років.

2. Поєднання ефектів ЕС з навичкою довільного контролю активності м'язів тазового дна (можливість формування якого полегшується при використанні систем з біологічним зворотним зв'язком по ЕМГ параметрах) має чітку патогенетичну спрямованість при корекції порушень сечовипускання у дітей з ЕСМ. Ступінь нормалізації резервуарно-евакуаторних функцій СМ значною мірою залежить від рівня успішності БЗЗ-тренінгу довольному контролю функції МТД.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ивановский Ю.В. Морфо-функциональные обоснования применения метода биологической обратной связи в урологии и проктологии / Ю.В. Ивановский, М.А. Смирнов // Биологическая обратная связь.- 2000.- № 2.- С. 2-9.
2. Лоран О.Б. Эпидемиология, этиология, патогенез, диагностика недержания мочи / О.Б. Лоран // Материалы пленума правления российского общества урологов. – Ярославль, 2001. – С. 21-41.
3. Штарк М.Б., Джафарова О.А. Компьютерные системы биоуправления: тенденции развития / М.Б. Штарк, О.А. Джафарова // Медицинская техника. – М.: Медицина, 2002.- С.34-35.
4. A population based analysis of continence outcomes and bladder exstrophy / G. Capolicchio, G.A. McLorie, W. Farhat [et al.] // J. Urol., 2001.- Vol.165.- P.2418-2421.
5. Abrams P.H. Standartization of terminology of lower urinary tract function: Report from the Standartization Subcommittee of ICS / P.H. Abrams, J.G. Blaivas, S.L. Stanton // Neur. Find. Urol.- 2002.- Vol.21.- P.167-178.
6. Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography biofeedback and neuromuscular stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study / D. McClurg, R.G. Ashe, K. Marshall, A.S. Lowe-Strong // Neurourol. Urolyn.- 2006.-Vol. 25.-P. 337-348.
7. Drzewiecki Beth A. Biofeedback Training for Lower Urinary Tract Symptoms: Factors Affecting Efficacy / Drzewiecki Beth A., Kelly Pamela R., Marinaccio B. // J. Urol. – 2009. – Vol. 182. – P. 2050-2055.
8. Rivalta M. Biofeedback, electrical stimulation,

pelvic floor muscle exercises, and vaginal cones: a combined rehabilitative approach for sexual dysfunction associated with urinary incontinence / M. Rivalta, M.C. Sighinolfi, S. De Stefani // J. Sex. Med.-2009. – Vol.6.-P.1674-1679.

9. Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in

women / T.A. Shamliyan, R.L. Kane, J. Wyman [et al.] // Ann. Inter. Med. - 2008.-Vol. 148.-P. 459-461.

10. Yagci S. The effect of biofeedback treatment on voiding and urodynamic parameters in children with voiding dysfunction / S. Yagci, Y. Kibar // J. Urol.-2005.-Vol. 174.-P. 1994-1998.



УДК 616.728.2-089.843-036.1:616-071.4

**І.Д. Спіріна,
С.Ф. Леонов,
Є.С. Феденко**

ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНЬОЇ КАРТИНИ ХВОРОБИ У ХВОРИХ НА КОКСАРТРОЗ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ, В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВИРАЖЕНОСТІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра психіатрії, загальної і медичної психології
(зав. - д. мед. н., проф. І.Д. Спіріна)*

Ключові слова: коксартроз, типи ставлення до хвороби, больовий синдром

Key words: coxarthrosis, the type of attitude to the disease, pain syndrom

Резюме. Было проведено обследование 80 стационарных больных коксартрозом, нуждающихся в эндопротезировании. Определены основные формы пограничных психических расстройств при коксартрозе, такие как неврастения (F 48), депрессивное расстройство (F 32), тревожные и фобические расстройства (F 40), расстройства личности: истерическое (F 60.4), ананкастное (F 60.5), тревожное (F 60.6) и зависимое (F 60.7). Полученные данные свидетельствуют, что у больных трудоспособного возраста (41 – 50 лет) превалирует депрессивное расстройство. Установлена связь между выраженностью болевого синдрома и типом отношения к болезни. Полученные данные необходимо учитывать врачам-травматологам при лечении и реабилитации этих больных.

Summary. A study of 80 in-patients with coxarthrosis, who need endoprosthesis was conducted. The main forms of borderline mental disorders, in coxarthrosis such as neurasthenia (F 48), depressive disorder (F 32), anxiety and phobic disorders (F 40), and personality disorders: hysterical (F 60.4), anankastical (F 60.5), anxiety (F 60.6) and dependency (F 60.7) were determined. The data obtained testify that in patients of working age (41 - 50 years) depressive disorder prevails. The relation between severity of pain syndrome and the type of attitude to the disease was established. The data obtained should be considered by traumatologists in the treatment and rehabilitation of these patients.

Коксартроз – хронічне прогресуюче захворювання тазостегнового суглоба різної етіології і найбільш тяжка форма остеоартрозу. Серйозною медико-соціальною проблемою є велика розповсюдженість хвороби в осіб працездатного віку, значна інвалідизація хворих та втрата професійних і соціальних навичок.

Розповсюдженість коксартрозу в популяції (6,43%) корелює з віком і досягає максимальних

показників (13,9%) у осіб старше 45 років. Захворюваність в Україні становить 497,1, розповсюдженість – 2200,6 на 100 тис. населення [3].

У наш час збільшується інтерес до особистості хворого, його реакції на хворобу. Встановлено, що в етіології та патогенезі ортопедичних захворювань суттєву роль відіграють не лише біологічні, але й психоемоційні та психічні

фактори, які заважають активному включенню хворого в лікувальний та реабілітаційний процес. Вивчення особливостей реакції на виникнення хвороби засновано на інтеграції психологічних категорій, у рамках яких аналізується поняття «внутрішня картина хвороби». Ставлення до хвороби завжди вагоме і тому впливає й на інші системи відносин особистості. Визначається це різноманітними факторами, такими як преморбідні особливості хворого, перебіг самого захворювання та мікросоціальне оточення [6, 7]. Характеристика становлення особистості до свого захворювання складається з оцінки тих змін, які внесла у життя хвороба, особливо з хронічним перебігом, та того, що полегшує або ускладнює боротьбу з нею. Змістовна сторона ставлення до хвороби виступає у вигляді додаткових психотравмуючих факторів, впливає на формування психопатологічних порушень та змінює загальний рівень адаптації хворого. Тип відношення до хвороби (ТВХ) залежить від ряду об'єктивних та суб'єктивних факторів: статі, віку хворого та мотивації, когнітивних особливостей, мікросоціального статусу, а також від ряду характеристик самого патологічного процесу [5, 12].

Відомо, що однією з основних причин, яка спонукає хворого на коксартроз звернутися за допомогою, є біль у ділянці пошкодженого суглоба. Гострий і хронічний біль потрібно розглядати як найактуальнішу проблему охорони здоров'я [8]. Загальновизнаними є факти, які доводять, що хронічний больовий синдром часто супроводжується психопатологічними змінами. Доведена участь і цих змін у патогенезі больового синдрому та їх негативний вплив на ефективність лікування. Вони мають ключове значення у розумінні ступеня обмеження життєдіяльності у хворих з хронічним болем [12].

Метою дослідження є вивчення особливостей ставлення до хвороби у хворих на коксартроз, які потребують ендопротезування, а також дослідити зв'язок між ступенем вираженості больового синдрому та реакцією на хворобу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Було обстежено 80 стаціонарних хворих відділення ендопротезування ОКЛ ім. І.І.Мечникова м. Дніпропетровська. Середній вік пацієнтів склав $53 \pm 5,6$ року (табл. 1).

Таблиця 1

Віковий склад хворих

Кількість хворих	Стать		до 40		41 - 50		51 - 60		
	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж	
Усього	80	36	44	8	10	18	23	8	13
%	100	45	55	10	12,5	22,5	28,75	10	16,25

Тривалість хвороби складала від 2 року до 30 років, в середньому $8,36 \pm 0,79$ року (табл. 2).

Як видно з таблиці 3, кількість працюючих і непрацюючих розподілилась майже однаково. Внаслідок прогресування захворювання ці хворі не мають можливості в повній мірі працювати.

Особливості психічного статусу, типи особистого реагування на захворювання вивчалися нами за допомогою клінічного обстеження та

методики дослідження типу відношення до хвороби (ЛОБИ). Вираженість больового синдрому оцінювалась за допомогою візуально-аналогової шкали болю (ВАШ). Наявність больового синдрому об'єктивізувалась соматовегетативними проявами, такими як коливання цифр артеріального тиску, прискорене серцебиття, підвищена пітливість.

Таблиця 2

Розподіл хворих за тривалістю хвороби

Кількість хворих	Стать		Тривалість (років)								
	ч	ж	до 5		6 - 10		11 - 20		21 і більше		
			ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж	
Усього	80	36	44	15	23	8	13	5	10	1	5
%	100	45	55	39,47	60,53	38,1	61,9	33,33	66,67	16,33	83,33

Соціальний стан хворих наведено в таблиці 3.

Методика для психологічної діагностики типів ставлення до хвороби дозволяє визначити 13 різних типів: гармонійний (Г), тривожний (Т), іпохондричний (І), меланхолійний (М), апатичний (А), неврастенічний (Н), obsесивно-фобічний (О), сенситивний (С), егоцентричний (Я), ейфоричний (Ф), анозогнозичний (З), ергопатичний (Р) і паранояльний (П) [1]. Запитання до хворих були спрямовані на діагностику того стану, який склався під впливом хвороби. Визначалося їх ставлення до самої хвороби, її лікування, лікарів і медичного персоналу, рідних і близьких, самопочуття, настрою, сну, апетиту, до роботи, довілля, самотності та до майбутнього.

Таблиця 3

Соціальний стан хворих

Соціальний стан	РА	
	кількість	%
Працюючі	31	38,75
Непрацюючі	28	35
Пенсіонери	21	26,25
Усього	80	100
В т.ч. інваліди різних груп	26	32,5

Візуально-аналогова шкала болю являє собою лінію довжиною 100 мм, кінці якої відповідають крайнім ступеням вираженості болю («немає болю» на одному кінці, «нестерпний біль» — на іншому) [9]. Пацієнту пропонується оцінити інтенсивність болю, що він відчуває, а результат вимірюється у міліметрах, відмічених на невидимому для пацієнта боці шкали.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного клінічного обстеження були встановлені основні форми граничних психічних розладів при коксартрозі, згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10 перегляду, такі як неврастенія (F 48), депресивний розлад (F 32), тривожні та фобічні розлади (F 40), розлади особистості: істеричний (F 60.4), ананкастний (F 60.5), тривожний (F 60.6) та залежний (F 60.7) [4].

Психічні розлади у формі неврастенії спостерігалися у 22 (27,5%) хворих. Клінічна картина цих розладів характеризувалася підвищеною розумовою втомлюваністю, яка проявлялася зниженням соціальної активності, підвищеною фі-

зичною втомленістю, нездатністю здійснити невелике фізичне навантаження, запамороченнями, головним болем, порушеннями сну, нездатністю розслабитися, тривожністю. В емоційному стані хворих відмічалися такі прояви, як знижений настрій, нестриманість, сенситивність, іноді на тлі зниженого настрою спостерігалися короткочасні спалахи гніву, які закінчувалися різкою слабкістю, сльозами.

Депресивні розлади характеризувалися такими клінічними проявами, як знижений настрій, втрата інтересів і задоволення, зниження енергійності, слабкість, втомленість, млявість, неухважність, поганий апетит та погіршення сну з тривожними сновидіннями. Ці клінічні прояви супроводжувалися переживаннями про свою неповноцінність від хвороби, загублене назавжди здоров'я, неможливість вилікуватись та непередбачуваність майбутнього. Вищезазначені розлади спостерігалися у 25 (31,25%) хворих.

Фобічні та тривожні розлади були виявлені у 15 (18,75%) хворих. У клінічній картині були відмічені такі характерні прояви, як тривога з будь-якої причини, страх стати інвалідом, непрацездатним, самотнім, непотрібним, знижена самооцінка та вегетативні розлади, також у висловлюваннях хворі акцентували увагу оточуючих на своїй фізичній та психічній неповноцінності.

У 13 (16,25%) хворих у результаті клінічного обстеження було встановлено такі розлади особистості, як істеричний, ананкастний, тривожний та залежний. Для осіб із істеричним розладом (4 (5%) хворих) характерна лабільність емоцій, їх перебільшене висловлення, сугестивність, схильність до впливу оточуючих, прагнення бути у центрі уваги, заклопотаність своїм зовнішнім виглядом, егоцентризм, легкість образи, прагнення маніпулювати. Ананкастному розладу (3 (3,75%) пацієнти) властиві такі прояви, як надмірна схильність до сумнівів, особлива увага до деталей, порядку, правил, прагнення до досконалості, надмірна сумлінність, занадто велика педантичність та прихильність до соціальних умовностей, ригідність, необґрунтовані вимоги хворих. Пацієнти з тривожним розладом (4 (5%)) схильні до постійного почуття напруги та тяжких передчуттів, соціальної нікчемності, пригніченості у відношенні до інших, підвищеної чутливості до критики на свою адресу, небажання вступати у взаємовідносини без гарантії сподобатися, відхилення від соціальної та професійної діяльності через страх критики та несхвалення на свою адресу. Розлад особистості залежного типу виявлено у 2 (2,5%) хворих, які

мають такі якості: перекладання на інших більшості важливих рішень у житті, підпорядкування своїх потреб іншим, від яких залежить хворий, відчуття безпорадності на самоті, страх бути покинутим.

У 5 (6,25%) пацієнтів у клінічній картині психічні розлади не виявлено.

Проаналізувавши граничні психічні розлади в залежності від віку, ми прийшли до висновку, що депресивні розлади превалюють у віковій групі від 41 до 50 років, що важливо враховувати при лікуванні і реабілітації хворих дієздатного віку.

Виявлені типи ставлення до хвороби за віком відображені у таблиці 4.

Таблиця 4

Типи ставлення до хвороби за віком

Типи ставлення	Вік, роки		
	до 40	41 - 50	51 - 60
Гармонійний	3/16,7	2/4,9*	-
Тривожний	5/27,8*	19/46,3*	6/28,6*
Іпохондричний	1/5,6*	7/17,1*	4/19*
Апатичний	4/22,2	-	3/14,3
Неврастенічний	5/27,8*	13/31,7*	8/38,1*
Обсесивно-фобічний	1/5,6	3/7,3	2/9,5
Сенситивний	3/16,7	2/4,9	2/9,5
Ергоцентричний	1/5,6	1/2,4	1/4,8
Ейфоричний	4/22,2	-	4/19
Анозогнозичний	-	-	-
Ергопатичний	3/16,7	4/9,7	3/14,3
Паранояльний	2/11,1	6/14,6	5/23,8
Кількість хворих	18/22,5	41/51,25	21/26,25

Примітка: $r_{40} = 0,73$; $r_{41-50} = 0,72$; $r_{51-60} = 0,76$; * - результат при $p < 0,05$;

На основі отриманих клінічних даних встановлено, що у хворих усіх груп спостерігалось підвищення оцінок відношення до хвороби за шкалою Т (тривожний тип) і Н (неврастенічний тип), особливо це виражено у віковій групі від 41 до 50 років. Це підтверджує переважання депресивного розладу у даній віковій групі. При різноманітних емоційно-афективних реакціях хворим саме цієї групи буде притаманна більш дезадаптивна поведінка, що може призвести до порушення їх соціального функціонування.

У хворих з тривожним типом ставлення до хвороби присутнє безперервне занепокоєння у відношенні несприятливого перебігу хвороби, можливих ускладнень, неефективності і навіть небезпечності лікування, пошук нових способів лікування, прагнення додаткової інформації про хворобу, методи лікування. Настрій у цих хворих тривожний, пригнічений.

У хворих з неврастенічним типом ставлення до захворювання у клінічній картині спостерігалась роздратованість, особливо при болях, при неприємних відчуттях, при невдачах лікування, несприятливих даних обстеження. Для цих хворих характерна непереносимість больових відчуттів, нетерплячість, неспроможність чекати полегшення.

Особи з виявленим внаслідок обстеження гармонійним типом ставлення до хвороби досить тверезо оцінювали свій стан без схильності до перебільшення його тяжкості, але й без його недооцінки. Їм була притаманна адекватна поведінка у період адаптації до зміни фізичного стану, небажання турбувати інших необхідністю догляду за собою. Вони намагалися співпрацювати з медичним персоналом, зберігали конструктивно активну позицію під час лікування.

У нашому дослідженні оцінювалась вираженість больових відчуттів з урахуванням типів особистого реагування пацієнтів на захворювання. У результаті отриманих даних виявлено, що хворі з іпохондричним, неврастенічним та тривожним типами реагування схильні до перебільшення в оцінці вираженості больових відчуттів. Отримані нами дані необхідно враховувати лікарям-травматологам у процесі лікування та реабілітації цього контингенту хворих.

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведеного дослідження у хворих на коксартроз, які потребують ендопротезування, були визначені основні форми граничних психічних розладів, такі як: неврастенія (F 48), депресивний розлад (F 32), тривожні та фобічні розлади (F 40), розлади особистості: істеричний (F 60.4), ананкастний (F 60.5), тривожний (F 60.6) та залежний (F 60.7).

2. Серед вказаних граничних психічних розладів депресивний превалює у віковій групі від 41 до 50 років, що важливо враховувати при лікуванні і реабілітації хворих дієздатного віку.

3. У хворих усіх груп спостерігалось підвищення оцінок ставлення до хвороби за шкалою Т (тривожний тип) і Н (неврастенічний тип), особливо це виражено у віковій групі від 41 до 50 років.

4. Установлено, що хворі з іпохондричним, неврастенічним та тривожним типами реагу-

вання схильні до перебільшення в оцінці вираженості больових відчуттів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вассерман Л.И. Медицинская психодиагностика. Теория, практика и обучение / Л.И. Вассерман, О.Ю. Щекова. – М.: Academia, 2004. – 736 с.
2. Дроздова И.В. Психологические аспекты реабилитации больных / И.В. Дроздова // Междунар. мед. журнал. – 2002. – Т.8, №4. – С.50-52.
3. Коваленко В.Н. Остеоартроз. Практическое руководство / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич. – К.: Морион, 2003. – 448с.
4. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация клинических и психических расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. – К.: Факт, 1999. – 272с.
5. Рак А.В. Критерии оценки ограничения жизнедеятельности больных, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава /А.В. Рак, Г.А. Алиев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2004. – Т.163, №1. – С.105-107.
6. Смулевич А.Б. Депрессии в общесоматической практике / А.Б. Смулевич. – М., 2000. – 160 с.
7. Трегубова Н.А. Клинико-психопатологическая и патоперсоналогическая характеристика больных психовегетативными расстройствами / Н.А. Трегубова // Таврический журнал психиатрии. – 2006. – Т.10, №2(35). – С. 41-45.
8. Чабан О.С. Терапія хронічного алгічного синдрому у пацієнтів з непсихотичними депресивними розладами і коморбідною соматичною патологією / О.С. Чабан, О.О. Хаустова // Укр. вісник психоневрології. – 2010. – Т. 18, вип. 1 (62). – С. 67-72.
9. Шухов В.С. Боль: механизмы формирования и исследования в клинике / В.С. Шухов. – М., 1990. – 121с.
10. Chronic pain disorder following physical injury / Jon Streltzer, Byron A. Eliashof, Amy E. Kline [et al.] // Psychosomatics. – 2000 – Vol. 41. – P. 227 – 234.
11. Jorgensen Carsten Krogh. Psychological distress among patients with musculoskeletal illness in general practice / Carsten Krogh Jorgensen, Per Fink, and Frede Olesen // Psychosomatics. –2000 – Vol. 41. – P. 321 – 329.
12. Relationships among depression, chronic pain, chronic disabling pain, and medical costs / Bruce A. Arnow, M. Blasey Christine, Lee Janelle [et al.] // Psychiatric Services – 2009. – Vol. 60. – P. 344 – 350.



УДК 616.832-007.1-02-036

**Т.Ф. Любарець,
М.Ю. Антомонов**

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ МІЕЛОДИСПЛАСТИЧНОГО СИНДРОМУ

*Інститут клінічної радіології ДУ «Науковий центр радіаційної медицини АМН України»
відділ молекулярно-генетичної лабораторної діагностики
та прогнозу радіоіндукованої патології
(зав. – чл.-кор. АМН України В.Г. Бебешко)
ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва АМН України»
відділ медичної інформатики
(зав. – проф. М.Ю. Антомонов)
м. Київ*

Ключові слова: *індекс прогнозування, критерій, класифікаційна функція, мієлодиспластичний синдром, іонізуюче випромінювання*
Key words: *prognostic index, criteria, classification function, myelodysplastic syndrome, ionizing radiation*

Резюме. *Разработан индекс прогнозирования течения миелодиспластического синдрома (ИП_{мдс}), позволяющий прогнозировать течение заболевания и оценить возможность развития неблагоприятного прогноза для данной категории больных с вероятностью 99,7 %. Вероятность минимально неблагоприятного прогноза для больных с МДС составляет 40,0 %. Относительные риски (RR) летального исхода в течение 2,5 лет наблюдения для больных с МДС находятся в пределах от 4,47 до 6,14. Разработанные математические модели (классификационные функции) дают возможность прогнозировать выживаемость больных с МДС с учетом наличия в анамнезе влияния ионизирующего излучения.*

Summary. Prognostic index for myelodysplastic syndrome (MDS) ($IP_{m\text{ds}}$) which allows to make prognosis of clinical course of the disease and to estimate negative prognosis for such category of patients with probability level – 99,7% was elaborated. The probability level of minimal negative prognosis for MDS patients is 40,0 %. Relative risks (RR) of mortal outcome during 2,5 years of monitoring for these patients is in the range from 4,47 to 6,14. Developed mathematic models (linear functions) allow to prognosticate survival for patients with MDS taking into account exposure to radiation in anamnesis.

Мієлодиспластичний синдром (МДС) належить до категорії гематологічних захворювань, які характеризуються високою частотою інфекційних ускладнень та/або трансформації в гостру лейкемію (ГЛ), що зумовлює високу летальність.

Існують різноманітні системи оцінки ризику трансформації МДС у ГЛ [4, 6-10], який суттєво зростає при варіантах рефрактерної анемії з надлишком бластів (РАНБ) [7], у разі діагностування трипаросткової дисплазії, зниження здатності кісткового мозку (КМ) до утворених колоній та наявності цитогенетичних аномалій [4, 8, 10], виявлення феномену атипової локалізації незрілих мієлоїдних попередників (ALIP) у КМ [2], збільшення кількості гіполобулярних та мікроформ мегакаріоцитів у випадках з фіброзом КМ [3, 5], підвищення експресії CD34+ клітин та відсотка бластів у КМ [1, 9].

На даний час для прогнозування перебігу МДС широко застосовується Міжнародна прогностична система оцінки (International Prognostic Scoring System (IPSS), Greenberg V. et al., 1997), яка базується на трьох критеріях – відсотка бластних клітин у КМ, наявності змін каріотипу, ступеня вираженості цитопенічного синдрому [3-5] і включає три групи ризику: низький (НР) – 0 балів, проміжний (проміжний-1 (ПР-1) – 0,5 - 1 бал, проміжний-2 (ПР-2) – 1-2 бали), високий (ВР) – 2,5-3,5 бала.

Мета роботи: вдосконалити прогнозування перебігу МДС шляхом розробки індексу прогнозування з використанням найбільш інформативних клініко-лабораторних критеріїв діагностики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для прогнозування виживаності хворих на МДС (включені хворі з рефрактерною анемією (РА), рефрактерною анемією з кільцевими сидеробластами (РАКС), РАНБ та рефрактерною анемією з надлишком бластів (РАНБ-Т)) було розроблено інтегральний показник – індекс прогнозування ($IP_{m\text{ds}}$). На основі отриманих результатів клініко-лабораторного обстеження хворих на МДС було виділено критерії для прогнозування перебігу цього захворювання.

Критерії $IP_{m\text{ds}}$ було відібрано в результаті співставлення клініко-лабораторних показників померлих та живих хворих на МДС, які різнилися вірогідно (визначено коефіцієнт Стьюдента та його достовірність), з подальшим встановленням межі критерію для кожного з них (табл. 1). Кількісні клініко-лабораторні показники, які ввійшли до складу індексу, були переведені в бінарні з наступним аналізом впливу кожного з них на вітальний статус обстежених пацієнтів (померлі, живі особи). Для кожного критерію $IP_{m\text{ds}}$ було розраховано відносні ризики (RR) щодо ймовірності несприятливого прогнозу (ймовірності померти) для пацієнтів.

Розрахування підсумкової вірогідності несприятливого прогнозу (ймовірності померти) для хворих проводилось відповідно до формули (1) додаткових вірогідностей незалежних подій.

$$G = 1 - \prod_{i=1}^k (1 - g_i) \quad (1),$$

де G – підсумкова вірогідність померти за умов впливу факторів ризику, g_i – вірогідність померти при критичному значенні i -го показника, k – кількість факторів.

Проведений дискримінантний аналіз дозволив розробити математичні моделі (класифікаційні функції) щодо прогнозування виживаності хворих на МДС з урахуванням їх радіаційного статусу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено аналіз показників, які ввійшли як критерії до складу $IP_{m\text{ds}}$ (кількість еритроцитів, величина ШОЕ, ступінь гепатомегалії, показники апоптозу – кількість bcl-2+ гранулоцитів периферичної крові (ПК) та ранніх апоптичних (annexin+PI- клітини) гранулоцитів ПК (табл. 2-4), з оцінкою впливу кожного з виділених критеріїв на вітальний статус хворих на МДС. Нижче наводимо таблиці сполученості, за допомогою яких було оцінено вплив критеріїв $IP_{m\text{ds}}$ на вітальний статус пацієнтів.

Таблиця 1

Критерії індексу прогнозування (ІІ_{МДС}) хворих на МДС

Показники	Померлі хворі на МДС, n=39		Живі хворі на МДС, n=17		Коефіцієнт Стьюдента	p<	Критерій несприятливого прогнозу	Вірогідність несприятливого прогнозу для життя при критичному значенні показника (g _i), %
	М	m	М	m				
К-ть еритроцитів ПК, Т/л	2,51	0,16	3,25	0,42	-1,86	0,05	<2,5	83,3
ШОЕ, мм/год	38,71	4,17	20,67	5,54	2,24	0,05	>20	81,8
Ступінь гепатомегалії (за макс. косим розміром правої частки, мм)	173,94	3,81	152,92	4,01	3,26	0,05	>150	73,0

Ступінь анемічного синдрому (з урахуванням рівня еритроцитів ПК) суттєво впливав на показники виживаності пацієнтів, у яких було діагностовано МДС (табл. 2). У хворих з вмістом еритроцитів ПК <2,5 Т/л кількість померлих вірогідно перевищувала відсоток живих (83,33 проти 16,67 %, p<0,001). RR=4,47 (3,59-5,36). У осіб з числом еритроцитів понад 2,5 Т/л кількість померлих та живих знаходились на однаковому рівні (52,78 проти 47,22 %).

Таблиця 2

Вплив ступеня зниження еритроцитів ПК на вітальний статус хворих на МДС (χ²=6,27, p<0,01)

Критерій індексу прогнозування	Вітальний статус хворих			
	померлі		живі	
	n	%	n	%
Кількість еритроцитів <2,5 Т/л	20	83,33	4	16,67
Кількість еритроцитів >2,5 Т/л	19	52,78	17	47,22

Виживаність хворих на МДС залежала від величини ШОЕ (табл. 3). Частка померлих вірогідно перевищувала частку живих (81,82 проти 18,18 %, p<0,01) пацієнтів, ШОЕ яких була більшою за пороговий рівень. RR=6,14 (5,21-7,07). У випадку зниження показника нижче порогової межі кількість живих осіб була вищою відносно померлих (57,69 проти 42,31 %).

Як показник, який впливав на вітальний статус хворих на МДС, було визначено ступень гепатомегалії (за максимальним косим розміром правої частки печінки, мм) (табл. 4). У хворих з розмірами печінки понад 150 мм померлі становили 72,97%, живі – 27,03% (p<0,05). RR=4,73 (3,4-6,05). У пацієнтів з нормальними розмірами печінки ці показники відповідали 36,36 та 63,64%.

Таблиця 3

Вплив ШОЕ на вітальний статус хворих на МДС (χ²=10,1, p<0,001)

Критерій індексу прогнозування	Вітальний статус хворих			
	померлі		живі	
	n	%	n	%
Величина ШОЕ >20 мм/год	27	81,82	6	18,18
Величина ШОЕ <20 мм/год	11	42,31	15	57,69

За умов наявності у пацієнта всіх факторів ризику, наданих у таблиці 1, розрахунок ІІ_{МДС} за формулою (1) проводиться наступним чином:

$$G=1-(1-0,833) \times (1-0,818) \times (1-0,73)=1-0,167 \times 0,182 \times 0,27=1-0,0082 \approx 0,992.$$

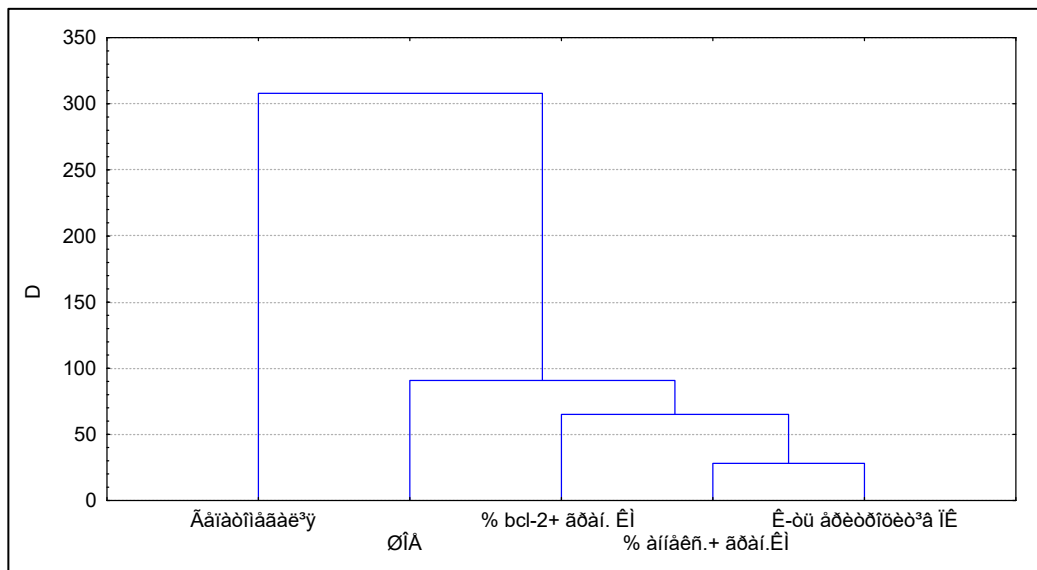
Таблиця 4

Вплив ступеня гепатомегалії на вітальний статус хворих на МДС (χ²=4,96, p<0,05)

Критерій індексу прогнозування	Вітальний статус хворих			
	померлі		живі	
	n	%	n	%
Розміри правої частки печінки >150 мм	27	72,97	10	27,03
Розміри правої частки печінки <150 мм	4	36,36	7	63,64

У разі наявності всіх факторів, включених до ІІ_{МДС}, значення G=0,992, вірогідність несприятливого прогнозу становить 99,2 %. За умов наявності лише одного фактора (гепатомегалії) вірогідність несприятливого прогнозу становить 72,97 % (значення G=0,73).

Результати кластерного аналізу показників, які ввійшли до ІІ_{МДС}, надані на рисунку.



Результати кластерного аналізу показників, включених до $\Pi_{\text{мдс}}$. D – відстань в Евклідовому просторі

Відповідно до рисунку, кожен критерій $\Pi_{\text{мдс}}$ пов’язаний з окремим іншим критерієм, по мірі включення інших додаткових критеріїв зростає вірогідність отримання максимально несприятливого прогнозу щодо виживаності хворих на МДС. Відсутність груп кластерів підтверджує “самостійний” характер впливу кожного з критеріїв на вітальний статус обстежених хворих на МДС.

Проведений дискримінантний аналіз дозволив виділити наступні критерії прогнозування вижи-

ваності опромінених хворих на МДС: тривалість захворювання (міс.) (x_1), ступінь гепатомегалії (x_2), який визначався за максимальним косим розміром правої частки (мм), відсоток bcl-2+ клітин гранулоцитарної популяції ПК (x_3) та Т-хелперів ПК (x_4). Достовірно ($F=18,39, p<0,001$) ймовірність прогнозування виживаності для пацієнтів даної групи описують наступні класифікаційні функції:

$$y_1 = -77,96 + 0,04 x_1 + 0,97 x_2 - 0,25 x_3 - 0,26 x_4 \quad (2),$$

$$y_2 = -64,39 + 0,08 x_1 + 0,78 x_2 - 0,06 x_3 - 0,03 x_4 \quad (3).$$

Прогностичні критерії щодо виживаності неопромінених пацієнтів з діагнозом МДС включали наступні імунологічні показники: відсоток bcl-2+ клітин гранулоцитарної популяції (x_1), CD34+33- клітин (x_2) та Т-хелперів ПК (x_3).

Класифікаційні функції, які надають можливість прогнозувати достовірно значущу ($F=4,40, p<0,05$) ймовірність виживання, надані наступним чином:

$$y_1 = -27,05 + 1,17 x_1 - 0,91 x_2 + 0,89 x_3 \quad (4),$$

$$y_2 = -45,24 + 1,7 x_1 - 1,34 x_2 + 1,08 x_3 \quad (5).$$

Розроблений індекс прогнозування перебігу мієлодиспластичного синдрому ($\Pi_{\text{мдс}}$) дозволяє

прогнозувати перебіг захворювання і оцінити можливість розвитку несприятливого прогнозу

для даної категорії хворих з вірогідністю 99,7 %. Розроблені математичні моделі (класифікаційні функції) надають можливість прогнозувати виживаність хворих на МДС з урахуванням наявності в анамнезі впливу іонізуючого випромінювання.

ВИСНОВКИ

1. Виявлений ряд вірогідних відмінностей щодо клініко-лабораторних характеристик пацієнтів з МДС дозволив розробити інтегральний показник – індекс прогнозування (ІПмдс), який надає можливість оцінки ймовірності максимально несприятливого прогнозу для вищевка-

заної категорії хворих з вірогідністю 99,7 %. Вірогідність мінімально несприятливого прогнозу для хворих на МДС становить 40,0 %.

2. Відносні ризики (RR) щодо ймовірності смерті протягом 2,5 року спостереження для хворих на МДС знаходяться в межах від 4,47 до 6,14.

3. Для прогнозування виживаності хворих на МДС рекомендовано використовувати математичні моделі (класифікаційні функції), які дозволяють враховувати наявність в анамнезі радіаційного чинника.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бутенко З.А. Онкогены – регуляторы апоптоза в механизмах лимфо- и канцерогенеза / З.А. Бутенко // Эксперим. онкология. – 1995. – Т. 17. – Р. 165-171.

2. Диагностика лейкозов. Атлас и практическое руководство / под ред. Д.Ф.Глузмана, И.В.Абраменко, Л.М.Скляренко [и др.]. - К: Морион, 2000. - 224 с.

3. Bennett J.M. Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leukemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: recommendations for a standardized approach / J.M. Bennett, A. Orazi // Haematologica. – 2009. - Vol. 94. – P. 264-268.

4. Incidence and prognostic significance of karyotype abnormalities in de novo primary myelodysplastic syndromes: a study on 331 patients from a single institution / P. Bernasconi, C. Klersy, M. Boni [et al.] // Leukemia. – 2005. – Vol. 19. – P. 1424-1431.

5. Myelodysplastic syndromes/neoplasms, overview / R.D.A.Brunning, U.Germing, M.M.Le Beau [et al.] // WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / Ed. S.H.Swerdlow, E.Campo, N.L.Harris [et al.] - Lyon: IARC, 2008. - P. 88-93.

6. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients / D. Haase, U.

Germing, J. Schanz [et al.] // Blood. – 2007. – Vol. 110, N 13. – P. 4385-4395.

7. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis to clinical decision making / L. Malcovanti, M.G. Porta, C. Pascutto [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 7594-7599.

8. Refinement of the International prognostic scoring system (IPSS) by including LDH as an additional prognostic variable to improve risk assessment in patients with primary myelodysplastic syndromes (MDS) / U. Germing, B. Hildebrandt, M. Pfeilstocker [et al.] // Leukemia. - 2005. – Vol. 19, N 12. - P. 2223-2231.

9. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes / J.W. Vardiman, J. Thiele, D.A. Arber [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 114. – P. 937-951.

10. World Health Organization classification in combination with cytogenetic markers improves the prognostic stratification of patients with de novo primary myelodysplastic syndromes / P. Bernasconi, C. Klersy, M. Boni [et al.] // Brit. J. Haematol. – 2007. – Vol. 137. – P. 193-205.



ЗАГАЛЬНА ПАТОПЕРСОНОЛОГІЯ ОСІБ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ ХІМІЧНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
кафедра психотерапії

Ключові слова: патоперсоналогія, особистість, хімічна залежність, наркоманія, адикції

Key words: pathopersonology, personality, chemical dependency, drug addiction, addiction

Резюме. Стаття отражає основні патоперсоналогічні особливості осіб, у яких констатовані різні форми хімічної залежності в формі опіоїдної та героїнової наркоманії, вживання психостимуляторів, гашишизму. Представлені описання особливостей руйнування особистості при вживанні наркотических речовин, наведені ознаки, характерні для клінічної картини кожного з типів залежності. Порівняно та проаналізовано отримані результати досліджень, в яких визначено зв'язок адикцій з преморбідними особливостями особистості. Показано роль мікро- та макросоціальних факторів у формуванні особистості хворих з хімічною залежністю.

Summary. The article reflects the main pathopersonologic peculiarities of persons with established various forms of chemical dependency in the form of opiate and heroin addiction, use of psychostimulants, hashishism. Description of features of personality destruction in drug users are presented, the signs typical for clinical picture of each type of dependence are reflected. We compared and analyzed the results of studies that defined relationship of addiction with premorbid personality characteristics. The role of micro- and macro- social factors in formation of personality of patients with chemically dependent behavior is shown.

Сучасна патоперсоналогія розглядає адиктивні розлади (АР) як приватний варіант аномального особистісного реагування з формуванням прагнення до відходу від реальності за допомогою штучної зміни свого психічного стану. Використовуються психоактивні речовини або постійна фіксація уваги і м'язової напруги на певному виді діяльності, що забезпечує появу і підтримку інтенсивних емоцій [4].

Адиктивному процесу сприяє цілий ряд факторів.

1. Біологічні фактори:

індивідуальна реакція на психостимулятори, канабіоїди, опіати тощо.

2. Психологічні фактори:

особистісні якості, психічні травми, типологічні маркери, особливості особистості тощо.

У сучасній спеціальній літературі вважається, що власне адиктивна реалізація включає не тільки саму дію, але й думку про стан відходу від реальної дійсності [8] як форму «внутрішньої» поведінки. Метою роботи було виявлення та структурування патоперсоналогіческих особливостей осіб з різними видами адикцій. Нами було обстежено 480 осіб з такою адиктивною патологією (табл.).

У процесі збору анамнезу нами було виявлено, що в осіб з адиктивною спрямованістю поведінки відзначена знижена активність у повсякденному житті, при тому, що адиктивний стимул вносить до «одноманітної дійсності» елемент «емоційного стресу» [2]. Особам з адиктивними формами поведінки притаманний ряд психологічних особливостей: знижена переносність життєвих труднощів та гострих, формажорних ситуацій, прихований комплекс неповноцінності з награним зовнішнім проявом почуття переваги, брехливість, низька соціабельність, екстрапунитивність, стереотипність у реакції на стрес, повторюваність поведінки, залежність і співзалежність, тривожність.

Нами виявлена етапність входження в смугу психофізіологічної і емоційної залежності, поступового переходу від «поганої звички» до «комплексу наркомана» [7]. Початкова стадія відхилення має у своїй вихідній точці будь-які надсильні переживання (втрату, захват, екстаз, ризик, драматизм) і фіксацію у свідомості цієї ланки зв'язку: «емоція - наркотик». Симптомом усвідомлення того, що суб'єкт потрапив у рамки залежності, є констатація факту очевидної не-

можливості самовідмови від вживання психоактивної речовини (ПАР).

Друга стадія пов'язана з виробленням адиктивного ритму життя: поведінка чітко корелює з фазами прийому наркотику, наявна обстановка «передбачуваного очікування» [4], включаються

нові соціальні норми і правила поведінки. На цій основі формуються спотворені оцінки подій навколо; з'являються інші звички, стереотипи, механізми відходу від неприємних подій, обтяжливих відчуттів і фрустрації.

Характеристика обстежених пацієнтів

Види адикцій	Кількість хворих	Вік хворих, роки	«Стаж» адикцій, роки	Наявність вираженого абстинентного синдрому
Опіїдна наркоманія	150	27±13,5	7-9	++
Використання психостимулятора «винт»	200	16±3,0	2-3	++
Геройнова наркоманія	8	24±2,0	3-4	+++
Гашишизм	122	17±8	5-8	+

Третій етап визначається чітким формуванням структури адиктивної поведінки. На практиці йдеться про перебудову особистісної структури, її інтегрованого «Я». Поступово знижуються вольові процеси, звужуються можливості використання адаптивних копінг-стратегій, що закономірно призводить до ускладнення стилю життя, появи скритності, внутрішньої некритичності і парадоксальної ілюзії контролю над згубною пристрастю. Саме в цій фазі вимальовується «портрет адиктивної особистості» і насувається невідворотність поступової деструкції колишнього характерологічного складу. Фактично, існують два стилі життєвого шляху - старий і новий, у яких потворно співіснують нормальний і патологічний стереотипи соціального реагування. Змінюються соціальні установки, система цінностей, внутрішня мотивація, відносини з найближчим оточенням. Практичні цілі діяльності підміняються безплідними роздумами, гіпертрофованими планами, фантазіями на адиктивну тематику. Емоційний каркас особи помітно сплющується і збіднюється. Наступні етапи посилюють процес деградації.

Четверта фаза відображає повне домінування адиктивної поведінки, реакцію «сверхотгороженності» [2] від сім'ї і друзів, різке зниження психологічних компенсаторних механізмів.

У п'ятій фазі відбувається особистісна катастрофа з очевидними явищами психологічної, психофізіологічної і фізичної деструкції (ураження внутрішніх органів і систем, загострення аутодеструктивних процесів, некерованість власним соціальним статусом - «бичі», «бомжі», «нарко», «омега-особистості»).

Формування наркозалежності має виразну патогенетичну специфіку. Показовим у цьому випадку є приклад деформації особистості при опіатній залежності. Відмінною рисою цієї наркоманії є можливість виникнення ейфорії при використанні малих (терапевтичних) доз препаратів. Так, навіть разове введення 1 мл 1% розчину морфіну або саморобного препарату з морфіноподібною дією може викликати ейфорію.

Фаза первинної інтоксикації. За описами хворих, ейфорія при прийомі опіатів проходить 2 фази дії. Перша фаза розвивається відразу після введення препарату. Хворі відчувають ніби теплу хвилю, яка піднімається вгору від черевної порожнини до потилиці. У голові відчувається легкий приємний безболісний поштовх чи удар. Звідси жаргонна назва цієї фази дії - "удар", або "прихід". У більшості хворих "прихід" супроводжується приємною сверблячкою кінчика носа, підборіддя, лоба. Хворі відчувають стан особливого блаженства, радості, легкості плину думок, все погане миттєво випаровується, відступає на другий план. При вдиханні порошку героїну "прихід" відсутній. Для порівняння, при прийомі кодеїну "прихід" нерізка виражений, супроводжується набряком і сильним свербінням особи, шкіри за вухами, шиї, верхньої частини тулуба і спини [7]. Цей свербіж, тим не менш, дуже приємний і продовжується в другій фазі дії наркотику. Перша фаза ейфорії триває від 40 с до 1-3 хв.

Друга фаза ейфорії (на жаргоні хворих - "волокуша", "ТАСК", "кайф") - це власне стан ейфорії. Основними переживаннями в цей період є радість, захоплення, легкість та інші відчуття,

які хворі насилу передають словами. Думки про неприємне йдуть, втрачаючи свою актуальність, все погане відсувається, наявні проблеми перестають існувати. Перебіг думок прискорюється. Виникають приємна знемога, спокій, розслабленість, швидка зміна приємних уявлень і грезоподібний переживань, які бувають надзвичайно образними. Стан свідомості снопоподобними. Зовні хворі виглядають млявими, загальмованими, малорухомими. Надалі настає сон, який триває 2-3 години. Сон поверхневий, легко переривається зовнішніми подразниками. При пробудженні - знижений настрій з дисфорією і загальним психічним дискомфортом. У випадках використання саморобних препаратів, приготування шляхом хімічної обробки опію-сирцю, у другій фазі ейфорії грезоподібних переживань звичайно не спостерігається. Відзначається в основному стимулюючий ефект. Хворі стають збудженими, жвавими, голосно сміються, жестикулюють, не сидять на одному місці.

Об'єктивно для описаних фаз, тобто гострої опійної інтоксикації, характерна наступна симптоматика: благодушний настрій, прискорені мова і зміна асоціацій, зниження критики до своєї поведінки та висловлювань. При вживанні саморобних препаратів може спостерігатися психомоторне збудження, що нагадує алкогольне. Вузькі (майже точкові) зіниці, блідість, сухість шкірних покривів, підвищення, потім зниження артеріального тиску, уріження серцевого ритму, підвищення сухожильних рефлексів, пригнічення дихання, знижена моторна активність кишечника із запорами.

При передозуванні опіатів спостерігається снопоподобний стан, але може бути виражене порушення, що супроводжується сухістю в порожнині рота, почуттям жару, різкою слабкістю, симптомами порушення діяльності серцево-судинної системи.

Терміни формування захворювання залежать від застосовуваного препарату та способу його введення. Найбільш короткий термін формування залежності відзначається при внутрішньовенному введенні наркотику. Найбільш наркогенним є героїн, який вводиться внутрішньовенно (становлення наркоманії спостерігається після 3-5 ін'єкцій). При введенні морфіну наркоманія розвивається після 10-15 ін'єкцій [5]. Дуже швидко формується залежність при введенні препаратів, приготування шляхом хімічної обробки сухої макової соломки або опію-сирцю. Після першого введення наркотиків у більшості випадків у хворих відзначаються нудота і блювота, рідше - запаморочення і головні

болі, відчуття жару або озноб. Незважаючи на це, хворі на наступний день або через кілька днів повторно вводять наркотики. Нерідко разом з неприємними відчуттями з'являється ейфорія, що змушує хворого повторно вводити речовину.

Спочатку має місце етап епізодичного введення препарату, коли хворі наркотизуються від випадку до випадку і не підвищують дозу. Тривалість цього етапу дуже варіює, що залежить від виду наркотику, доступу до наркотику та способу його введення. У середньому він триває 2-3 міс. в окремих випадках (особливо за відсутності доступу до наркотиків) - від 6 до 12 міс. Хворі нерідко відразу ж починають регулярно вводити наркотики, що веде до швидкого формування основних симптомів наркоманії. З формуванням синдрому психічної залежності прийом опіатів стає регулярним. У цих випадках при повторних введеннях колишніх доз опіатів ейфоризуючий їх ефект знижується, і для досягнення колишнього ефекту хворі змушені вводити наркотик частіше і збільшувати дозу, тобто починає зростати толерантність. Зростання толерантності відзначається через 2 тижні - 1,5 міс. після початку систематичного прийому опіатів. На цьому етапі практично всі думки і інтереси хворих зосереджені на наркотику, а виробничі, сімейні і всі інші життєві проблеми відступають на другий план. На цій стадії розвитку наркоманії за відсутності наркотику або в перерві між введеннями його хворі відчують незадоволеність, знижений настрій і стан психічного дискомфорту, але фізична залежність може бути ще не сформована - зберігається фізіологічна дія наркотику (про це можна судити по зменшеному діурезу, затримці стулу, відсутності кашльового рефлексу і т.п.). Описаний період в цілому відповідає початковій [7, 9], або першій, стадії наркоманії. Друга стадія наркоманії визначається передусім розвитком фізичної залежності, яка формується приблизно через 3 тижні - 1,5 міс. від початку систематичного введення наркотиків. До цього часу не тільки виражений патологічний потяг до останніх, але і вироблений певний, властивий кожному хворому ритм наркотизації. Толерантність досягає дуже високих цифр. Хворий може переносити дози опіатів, які у 200-300 разів перевищують терапевтичні (якщо летальні дози чистої речовини морфіну становлять 0,2-0,3 г, то наркомани можуть вживати добові дози, рівні 2-3 і навіть 5 г сухої речовини морфіну). Описано випадки, коли денна доза морфіну досягала 12 і навіть 14 г [9, 10]. Зазвичай хворі на опійну наркоманію добре знають свої найвищі разові і добові дози, але при перерві в наркотизації толе-

рантність знижується, і вже значно менша доза наркотику може викликати виражений ефект. Введення ж колишньої дози може привести до передозування, що спостерігається у "недовідчених" наркоманів. У другій стадії змінюється і характер ейфорії. Значно менш виражена перша фаза ейфорії ("прихід"). Спочатку викликати колишній ефект вдається збільшенням дози, але в подальшому і при найвищих дозах цього не відбувається. Починає переважати стимулюючий ефект наркотику. Багато хворих відзначають у цей період підвищення працездатності, вважають, що вони можуть працювати тільки під дією наркотику. При введенні саморобних препаратів, приготовлених шляхом хімічної обробки наркотичної сировини, і в цій стадії залишається стимулюючий ефект, але зменшується вираженість "приходу", коротшає дія наркотику. Хворі змушені збільшувати частоту введення препарату і для пролонгації його дії нерідко додають димедрол або транквілізатори. Зникає фізіологічна дія опіатів: нормалізується діурез і стул, з'являється кашель. У цей же час формується абстинентний синдром. Розвиток його поряд із синдромом психічної залежності і толерантністю вважається ознакою "хронічної", "розгорнутої", або другої стадії наркоманії, тобто якісно іншого етапу хвороби [2, 4].

Клінічна картина абстинентного синдрому при зловживанні опіатами дуже характерна. Ознаки абстиненції розвиваються протягом декількох годин після прийняття останньої дози, в період, коли має бути прийнято чергову дозу за усталеною схемою, і досягають свого піку через 36 - 72 год; найбільш гострі прояви абстинентного синдрому зникають зазвичай протягом 10 днів, а резидуальні зберігаються набагато довше. Вже через 6 - 8 год. після відібрання наркотику у хворих спостерігаються напруженість, загальна незадоволеність, тривога, дратівливість, загальна дисфорія, нездужання, фізична слабкість. Ранні ознаки опійного абстинентного синдрому: позіхання, слезотеча, нежить із чханням, свербіння в носі і носоглотці, відчуття закладання носа, підвищена перистальтика кишечника. Якщо абстинентний синдром виникає у хворих на наркоманію вперше, вони нерідко приймають цей стан за респіраторне захворювання, особливо в тих випадках, коли абстинентні явища обмежуються цими симптомами (спостерігається при невеликому терміні наркотизації і відносно невисоких дозах).

До ранніх ознак опійної абстиненції відносяться також розширення зіниць, тахікардія, тремор, "гарячі припливи", зниження апетиту аж

до повної анорексії, відраза до тютюнового диму, порушення сну, відчуття втоми, слабкості. Сон стає поверхневим, переривчастим, з частими пробудженнями, сновидіннями "наркотичного змісту". Якщо абстинентний синдром розвивається до вечора, хворі не сплять всю ніч. Потім відзначаються озноб, симптом гусячої шкіри, підвищена пітливість, відчуття деякої незручності в м'язах шиї, рук, ніг. Ю.П. Сиволап описує появу у цей період болів у міжщелепних суглобах і жувальних м'язах, що посилюються на початку їжі або при думках про їжу. Він вважає, що це одна з характерних ранніх ознак опійного абстинентного синдрому [9].

До кінця 2 діб позбавлення наркотику всі симптоми посилюються і розвивається симптоматика, яка зумовила назву абстиненції на жаргоні наркоманів - "ломка". Виникають болі в м'язах рук, ніг, спини, попереку, в животі. Хворі кажуть, що їх "крутить", "зводить", "викручує" і т.д. Ці болі дуже болісні і визначають загальний стан хворого. У цей період посилюються тривога, занепокоєння, з'являються виражена дисфорія, почуття безнадійності, безперспективності та непереборний (компульсивний) потяг до наркотику (думки зосереджені тільки на наркотику, "тільки б вколотися"). У цьому стані хворі неспокійні, метушаться, стогнуть, не можуть знайти собі місця.

На 3-4-у добу спостерігаються болісні диспепсичні розлади, болі в животі, частий рідкий стул (до 10-15 разів на добу) з тенезмами та інколи з домішкою крові, нерідко блювота. На висоті цих розладів відзначаються субфебрильна температура, помірна гіпертензія, тахікардія. Протягом усього гострого періоду абстиненції виражені порушення сну, аж до повної агрипнії. Стан хворих може значно погіршуватися у зв'язку з приєднанням соматичних захворювань.

Психопатологія абстинентного синдрому виявляється у своєрідних афективних розладах. Настрій дисфорічно-похмурий з дратівливістю, гнівливістю, тривогою. Під час абстиненції хворі можуть бути агресивними. Часті і аутоагресивні дії, коли хворі на висоті абстинентного синдрому завдають собі самопорізи в ділянці передпліч, при вигляді крові напруга у них ніби спадає, і вони заспокоюються. Для хворих з опійною наркоманією дуже характерні множинні рубці на передпліччях. Можливі й справжні суїцидальні спроби. Ризик суїцидальної поведінки у пацієнтів з опійною наркоманією значно вище, ніж у загальній популяції.

Апогею абстинентний синдром досягає на 3-5-ту добу. Після зазначеного терміну симпто-

матика абстинентного синдрому поступово редукується. Причому спостерігається зворотна послідовність у її зникнення: спочатку припиняються диспепсичні явища, потім больові відчуття. Порушення сну, знижений настрій, потяг до наркотику зберігаються більш тривалий час. У гострий період абстиненції у хворих, що вводять наркотики внутрішньовенно, може нерідко виникати сильне свербіння в ділянці вен, і вони просять, щоб їм зробили будь-які внутрішньовенні вливання. Тривалість абстинентного синдрому загалом варіює і визначається тривалістю наркотизації, дозами опіатів і рядом інших факторів, у тому числі «установкою на відмову» або продовження прийому наркотиків. У середньому тривалість абстинентного синдрому без лікування - 2 тижні, але може бути і більше.

Після зникнення гострих ознак абстинентного синдрому спостерігаються залишкові явища у вигляді непереборного потягу до наркотику, зниженого настрою, дисфорії, психічного дискомфорту, астенії, порушень сну (відстрочений період абстинентного синдрому). У цей період легко актуалізується потяг до наркотику, що впливає на поведінку хворих. Вони стають знову дисфоричними, злісними, вимагають під будь-яким приводом виписки, дезорганізують роботу у відділенні (якщо знаходяться в стаціонарі). З незначного приводу у них знижується настрій, виникають суїцидальні тенденції, що вимагає проведення своєчасних адекватних терапевтичних заходів. Період відстрочених проявів абстинентного синдрому може тривати від 2 до 5 тижнів після зникнення гострої симптоматики. У цей час часті спонтанні рецидиви захворювання.

При вживанні саморобних препаратів опійної групи загальна тривалість абстинентного синдрому менше (близько 10 днів). Всі його прояви розвиваються швидше, наростають лавиноподібно, досягаючи піку своєї інтенсивності вже до кінця 2 діб від моменту останньої ін'єкції наркотику. Більш виражені диспепсичні явища і больовий синдром, які виникають одночасно з ознобом, нежиттю і пітливістю. Разом із тим, часте чхання і позіхання для цих випадків не характерні, а такий симптом, як біль у м'язах, дуже інтенсивний, і виникає одночасно з іншими соматичними симптомами, поєднуючись з болями у великих суглобах (викручуючого характеру). У деяких випадках у клінічній картині синдрому переважають болі в суглобах. Психічні розлади у цих випадках більш виражені. Через 7-8 год. після останньої ін'єкції наркотику з'являється відчуття дискомфорту, напруженість,

тривога і дисфорія - від невдоволення до злостивості і агресивної поведінки, виражений компульсивний потяг до наркотику. Стійкі розлади сну іноді досягають повного безсоння, виснажуючи хворих і посилюючи психопатологічні прояви.

У соматоневрологічного статусу в період абстиненції також є ряд особливостей: виражена тахікардія при нормальному або зниженому АТ, хворі часто скаржаться на болі в попереку, симптом Пастернацького буває позитивним, в аналізах сечі часто відзначаються помірна протеїнурія і лейкоцитоз. У перші 3 доби звертають на себе увагу пригнічення або відсутність, а в наступні 4-5 діб - посилення сухожильних і періостальних рефлексів, позитивний симптом Маринеско - Радович. Відзначаються також горизонтальний ністагм, порушення конвергенції і тривале зниження реакції зіниць на світло. Черевні рефлекси лабільні, характерний дрібний тремор пальців витягнутих рук.

Є деякі особливості і в порядку зникнення симптомів абстиненції: швидше зникають шлунково-кишкові розлади та вегетативні порушення у вигляді припливів жару. У той же час симптом "гусяча шкіра" залишається більш тривалий час. Болі в м'язах і суглобах зменшуються до 5-6-го дня. Приблизно з цього ж часу відзначається чіткий хвилеподібний ритм їх інтенсивності: посилення у вечірні години та ослаблення в денні. Повністю за відсутності лікування ці явища редукують лише на 10-12-у добу. Тривалість другої (розгорнутої, хронічної) стадії захворювання залежить від наркогенності наркотику, що вводиться, його доз і методу введення. У середньому вона триває 5-10 років. Потім настає наступна, пізня, третя стадія захворювання.

У третій стадії значно змінюється дія наркотику. Наркотики вводяться хворими тільки для підтримки працездатності і настрою, бо зберігається їх тонізуюча дія, а також для запобігання розвитку явищ їх скасування (абстинентного синдрому). При цьому дози наркотиків вже не тільки не підвищуються, а часто знижуються, тому що при введенні колишньої високої дози у хворих спостерігаються млявість і слабкість. Змінюється характер і абстинентного синдрому: всі типові для нього симптоми менш виражені. Нерідко хворі відчувають лише м'язовий дискомфорт. Іноді можуть розвиватися значні, а часом і небезпечні для життя порушення функцій серцево-судинної системи (падіння АТ до колаптоїдних станів, брадикардія), зниження настрою з суїцидальними думками. Тривалість такого абстинентного синдрому досягає 5-6 тиж-

нів, але протягом наступних кількох місяців у хворих зберігаються млявість, слабкість, загальне нездужання, зниження працездатності, коливання настрою, а також виражений потяг до наркотиків. Під час ремісії у хворих з опійною наркоманією може виникати помилковий, або відстрочений, абстинентний синдром - "псевдоабстиненція" [2]. Прояви її в основному такі ж, як і при звичайній абстиненції, але вираженість всіх її ознак менше. Хибна абстиненція може бути причиною рецидивів. Іноді псевдоабстиненція проявляється атипово - тільки у вигляді астеничних станів або безпричинних розладів настрою.

Наслідки хронічної наркотизації такі. У результаті тривалого вживання препаратів опійної групи у хворих виникають порушення як у соматичній, так і у психічній сфері.

Характерний зовнішній вигляд опійних наркоманів, особливо при тривалому періоді наркотизації: хворі виглядають значно старше свого віку, шкірні покриви сухі, бліді, з характерним жовтяничним відтінком, який буває при захворюваннях печінки; численні зморшки на обличчі, раннє облісіння, волосся і нігті стають тьмяними, ламкими, втрачають свій блиск. Дуже типове руйнування зубів. Для наркоманів характерне також падіння маси тіла аж до вираженого виснаження (дефіцит маси тіла може досягати 7-10 кг і більше). Типові зміни вен після численних ін'єкцій наркотику: вони потовщені і виглядають, як товсті джгути. По ходу таких вен можуть бути видні численні рубці після абсцесів і відзначається зниження чутливості, іноді відбувається повна облітерація русла вен. Часті флебіти. Найбільш грубі зміни вен спостерігаються при вживанні саморобних опійних препаратів. На пізніх етапах наркоманії відбуваються зміни внутрішніх органів, які більшість авторів вважають неспецифічними та оборотними [4, 8, 9]. У стані абстиненції можуть виникати порушення ритму і глибини дихання, напади задишки, які важко переносяться хворими.

У хворих з опійними наркоманіями часто розвиваються пневмонії, гепатити, гломеруло-нефрити і поліневрити; характерні зміни психіки, які особливо виражені при тривалому зловживанні наркотиками. На початкових етапах захворювання переважають астеничні розлади, хворі тільки після введення наркотику стають працездатними. На пізніх етапах хворі стають непрацездатними через постійну астеною і анергію (падіння енергетичного потенціалу).

Питання про наявність у хворих з опійною наркоманією інтелектуально-мнестического зниження залишається спірним. Багато авторів оскаржують можливість його розвитку при морфінізмі. Е. Краерелін ще в 1914 р. писав, що у морфіністів пам'ять стає "неточною", знижується продуктивність розумової роботи (особливо творчої), підвищується стомлюваність; високий рівень розумової роботи може підтримуватися лише при введенні морфіну [1, 7].

Наші спостереження показують, що у хворих з героїновою наркоманією виявляються виразні ознаки інтелектуально-мнестичних порушень - некритичність, поверховість суджень, слабкість уваги, торпідність мислення, порушення безпосередньої і опосередкованої пам'яті. Хворі абсолютно нездатні до планомірної діяльності. Ці порушення редукуються при тривалому утриманні від вживання наркотиків, але повного відновлення не спостерігається. У хворих же, що вживають саморобні, хімічно оброблені препарати опію, інтелектуальні порушення виражені і більш різко. Це відноситься в основному до розладу пам'яті, в першу чергу запам'ятовування. Загальний фон настрою при наркотизації знижений (депримований), поступово формуються афективна лабільність, підвищена чутливість до навіть незначних психогенних впливів; вони підвищено чутливі і до болю.

Особливо значними при опійній наркоманії є зміни особистості. Звужується коло інтересів, бо всі інтереси практично спрямовані на добування наркотику. Цьому відповідають загальне емоційне огрубіння, брехливість, відсутність почуття сорому. Хворі стають байдужими до близьких і навіть до свого власного благополуччя. Їх не хвилюють втрата роботи або сім'ї і навіть власне здоров'я. Індивідуальні особистісні характеристики згладжуються, нівелюються, і всі хворі стають ніби схожими один на одного, що відображає розвиток своєрідного психічного і особистісного дефекту. Цей дефект, який характеризується емоційним і морально-етичним зниженням, у ранні періоди становлення наркології порівнювався з шизофреноподібним. Звичайно, найбільш грубі зміни особистості спостерігаються у хворих, які вживають саморобні препарати опію.

Основою діагностики опійної наркоманії є ретельне клінічне дослідження хворих, доповнене лабораторними токсикологічними методами, спрямованими на виявлення в організмі опійних речовин. Найбільш достовірна клінічна ознака опійного сп'яніння - різке звуження зіниці, тобто міоз ("симптом шпилькової голівки").

Для цих станів характерні також блідість, сухість шкіри і слизових оболонок, гіпотензія, брадикардія, підвищення сухожильних рефлексів. Благодушний настрій з прискороною зміною асоціацій та швидкою мовою, зниження критики до своїх вчинків і висловлювань доповнюють цю картину. При інтоксикації обробленою маковою соломкою може спостерігатися психомоторна ажитація. При передозуванні опіатів, навпаки, виражені загальмованість, сонливість і оглушення.

Нами відмічено, що хворі, які перебувають в опійному сп'янінні, можуть дисимулювати свій стан, досягаючи нормалізації частоти пульсу, артеріального тиску і т.д. Але зіницю при цьому ніколи не розширюються, і зазвичай зберігаються благодушність і швидка мова. Ці особливості дуже важливо враховувати при діагностиці опійної наркоманії. Чимале значення для неї має також зовнішній вигляд хворих, про який говорилося вище (особливо стан вен) і розвиток характерних абстинентних явищ, які дуже важко дисимулювати (зокрема, розширення зіниці через 12 - 24 год. після відібрання наркотику). Однією з непрямих ознак опійного абстинентного синдрому є відмова курця від куріння тютюну. У тих випадках, коли діагноз залишається неясним, існує експрес-метод виявлення опійної абстиненції за допомогою специфічних антагоністів морфіну - налорфіну і налоксону, які можуть провокувати симптоми опійної абстиненції.

У хворих, що використовують «гвинт» (сленгова назва кустарно виготовлених синтетичних наркотиків з первітину і ефедриновмісних препаратів), спостерігалася ейфорія, сексуальна збудливість, приплив сил, працездатність. Такий стан звичайно тривало близько години. Пацієнт після прийому «гвинта» міг по 12-14 годин виконувати будь-яку роботу будь-якої складності.

Потім наставала втома у всьому тілі, руки і ноги важчали, з'являлася злість, дратівливість, пригнічений стан, депресія, страхи, багатоденне безсоння. У такі хвилини наркоман готовий був віддати все, що завгодно, за чергову дозу наркотику, щоб повернути колишній комфортний стан. У період абстиненції хворі не дотримувалися особистої гігієни, спостерігалася тотальна анорексія, підвищувалася суїцидонебезпека. Таким чином, адиктивна патологія, що включає специфічне світогляд і пов'язані з ним поведінку і стилістику життя осіб з наркотичною залежністю, засновані на патологічних установках, являє собою не тільки психопатологічний, але і більшою мірою – патоперсоналогічний феномен.

ВИСНОВКИ

1. Важливе значення у формуванні адикції мають преморбідні особливості особистості хворих (наявність акцентуацій, психічного інфантилізму, рівень і адекватність самооцінки, наявність патологічних динамічних стереотипів).

2. Прогредієнтності патологічного формування особистості сприяють такі макро - і мікросоціальні фактори, як низький рівень соціалізації, маргінальність стилю життя, морально-етичні установки суспільства на наявність «субкультури наркоманів».

3. У загальній картині «наркологічного дистресу» переважають емоційні і ефекторно-вольові порушення, згладжування індивідуальних особистісних характеристик; у меншій мірі схильні до деструкції інтелектуально-мнестичні аспекти особистості.

4. Спостерігається часткова оборотність неврологічних, психосоматичних та деяких особистісних порушень при умові раннього початку реабілітаційних та психокорекційних заходів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алмазов Б.Н. Психология проблемного детства / Б.Н. Алмазов. – М.: Дата-Сквер, 2009. – 248 с.
2. Гуревич Г. Л. Коморбидные расстройства в наркологической практике / Г.Л. Гуревич. – М.: Медпрактика-М, 2007. – 120 с.
3. Злоупотребление психоактивными веществами / Т. Б. Дмитриева, А. Л. Игонин, Т. В. Клименко [и др.] – М.: Инфокоррекция, 2003. – 317 с.
4. Курек Н.С. Нарушения психической активности и злоупотребление психоактивными веществами в подростковом возрасте / Н.С. Курек. – СПб.: Алетейя, 2001. – 240 с.

5. Москвичев В.Г. Психопатологические и социальные последствия летучих наркотически действующих веществ / В. Г. Москвичев // Наркология. – 2002. – № 12. – С. 42 – 48.
6. Пятницкая И.Н. Подростковая наркология / И.Н. Пятницкая, Н.Г. Найденкова. – М.: Медицина, 2002. – 252с.
7. Рохлина М.Л. Наркомании. Медицинские и социальные последствия. Лечение / М. Л. Рохлина, А. А. Козлов. – М.: Анархасис, 2001. – 208 с.
8. Руководство по наркологии / под ред. Н. Н. Иванца. – М.: МИА, 2008. — 944 с.

9. Сиволап Ю.П. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость / Ю. П. Сиволап, В. А. Савченко. – М.: ОАО «Изд-во Медицина», 2005. – 304 с.

10. Стрельчук И.В. Клиника и лечение наркоманий / И. В. Стрельчук. – М.: Медгиз, 1956. – 356 с.

11. Шабанов П.Д. Руководство по наркологии / П.Д. Шабанов. – СПб.: Лань, 1998. – 652 с.

12. Эрикссон Э. Детство и общество / Э. Эрикссон. – СПб.: ИТД «Летний сад», 2000. – 436 с.



УДК 612.66:546.49

**Е.А. Соловьёва,
А.В. Чурилов,
К.П. Козлов**

РТУТЬ В БИОСРЕДАХ ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА

Государственное учреждение «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака АМН Украины»

г. Донецк

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Государственное учреждение «Институт медицины труда АМН Украины»

г. Киев

Ключевые слова: биосреды, ртуть, репродуктивный возраст
Key words: biological media, mercury, reproductive age

Резюме. Спектрометрично вивчено зміст і розподіл ртуті у біосередовищах здорових жінок у різні періоди репродуктивного життя (від 17 до 46 років). Показано, що у плазмі крові, цервіко-вагінальному секреті і менструальній рідині відзначено зростання концентрації ртуті протягом всього досліджуваного періоду репродукції. Найбільш виражене зростання концентрації металу було виявлено в менструальній рідині у жінок у віці від 17 до 46 років.

Summary. By means of spectrometric analysis, content and distribution of mercury in biological media of healthy women at different periods of reproductive life (from 17 to 46 years) was studied. The increase in the concentration of mercury in tested biological media (blood plasma, cervico-vaginal secretions and menstrual fluid) during the whole studied reproductive period was observed. The highest increase of metal concentration was found in menstrual fluid of women aged from 17 to 46 years.

Ртуть относится к 1 классу опасности, она токсична для всех форм жизни. Ртуть поступает в атмосферу как естественным путем (вулканическая активность), так и в виде антропогенных отходов. Ртуть активно используется человеком в различных областях жизнедеятельности: в химической промышленности, в красителях, в зубных амальгамах (преимущественно в Европе и Америке), в электрических и измерительных приборах [2].

Основные источники антропогенного загрязнения окружающей среды ртутью - это сжигание энергоносителей (угля, мазута, нефти), горнорудное дело (особенно добыча свинца и цинка), а также цементная промышленность, выплавка цветных металлов и производство коксующихся углей, сточные воды промышленных предприятий, минеральные удобрения и пестициды. Так, например, более 90% ртути, находящейся в сжи-

гаемом угле, переходит в газообразное состояние и попадает в воздух. ПДК для почвы составляет 2,1 мг/кг [2].

Практически вся добываемая ртуть попадает в среду обитания человека и включается в биологический кругооборот. Во внешней среде ртуть может существовать в своих трех основных формах: элементарная летучая ртуть (Hg^0), катионная двухвалентная неорганическая ртуть (Hg^{2+}), а также метилртуть – $(\text{CH}_3\text{Hg})^+$ и диметилртуть ($\text{CH}_3\text{-Hg-CH}_3$) – органические соединения ртути. Неорганическая форма ртути превращается в органическую под воздействием микроорганизмов, обитающих в воде и почвах.

Но если в фитопланктоне концентрация ртути повышается в 100 и 1000 раз по сравнению с водой, то в зоопланктоне – в 1-5 тысяч раз, в рыбах может достигнуть 5 мг/кг, что уже превышает порог токсичности для человека. Упот-

ребление в пищу рыбы и моллюсков, зараженных ртутью, может служить источником серьезной интоксикации. Так, например, в 1993 году на юге Японии в г. Мината имело место серьезное отравление местных жителей морепродуктами, зараженными ртутью в летальных концентрациях, что повлекло около 1000 смертельных случаев. Болезнь проявилась в виде ухудшения зрения, слуха, расстройства координации движений, конвульсий, судорог мышц, нарушений речи и заканчивалась полной слепотой, параличом и смертью [5,6].

Клинически избыток ртути в организме проявляется «ртутной энцефалопатией» с головной болью, нарушением психики, анемией, поражением слизистых желудочно-кишечного тракта. Кроме того, у женщин могут иметь место нарушения менструального цикла и внутриутробная гибель плода. В крови человека ртуть содержится в количестве 0,02 мкг/мл. Биологически допустимая доза в крови человека составляет 0,05 мкг/мл [5,6].

На клеточном уровне ртуть и ее производные, реагируя с SH- группами протеинов, способны ингибировать многие ферменты и разрушать клеточные мембраны. Кроме того, активируя пероксидацию липидов, ртуть способствует генерации свободных радикалов, которые, в свою очередь, атакуют клеточные мембраны и нарушают функцию митохондрий клеток [1,2,4].

Ртуть не входит в число эссенциальных микроэлементов. В региональном и глобальном распространении этого элемента ведущая роль принадлежит атмосфере, поскольку ртуть образует летучие соединения. Наиболее стойкой и токсической является метилртуть, которая способна проникать через клеточные мембраны и накапливаться в биомассе сельхозпродукции. Считается, что оптимальная интенсивность поступления ртути в организм составляет 1-5 мкг/день, однако при частом употреблении морепродуктов и рыбы этот показатель возрастает до 10-20 мкг/день. Период полувыведения неорганической ртути из организма человека – 40 суток, органической – 70 суток. По мнению экспертов ФАО, содержание ртути в пищевых продуктах не должно превышать 0,03 мг/кг.

Цель работы: изучить содержание ртути в биосредах здоровых женщин в репродуктивном периоде и оценить влияние возраста на распределение элемента.

Задачи: 1. Определить и сравнить содержание ртути соответственно в плазме крови, цервикально-вагинальном секрете и менструальной жидкости

среди возрастных групп 17-26; 27-36 и 37-46 лет здоровых женщин в репродуктивном возрасте.

2. Сравнить содержание и распределение ртути в биосредах в каждой из возрастных групп здоровых женщин в репродуктивном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Предметом исследования служили биосреды (венозная кровь, цервико-вагинальный секрет и менструальная жидкость), полученные от здоровых женщин различного репродуктивного возраста: 17-26 лет (n=9), 27-36 лет (n=11) и 37-46 лет (n=8). Забор цервико-вагинального секрета и периферической крови из кубитальной вены осуществляли на 5-7 день менструального цикла, а менструальной жидкости – на высоте менструации.

С целью исключения возможной патологии все женщины прошли профилактический медицинский осмотр, который обязательно включал ультразвуковое исследование органов малого таза, кольпоскопическое и онко-цитологическое исследования. Женщины с выявленной соматической либо репродуктивной патологией исключались из группы исследования.

Подготовка образцов к анализу. Около 2,5 мл плазмы крови, 2,5 мл надосадочной жидкости менструальной крови и 3,5 мл цервико-вагинального секрета высушивали до постоянного веса и растирали в агатовой ступке. Затем для анализа взвешивали 50 мг полученного сухого порошка каждого из образцов, которые смешивали с клеящим веществом, не содержащим примесей определяемых элементов. После дополнительного высушивания в сушильном шкафу исследуемые пробы (излучатели) подвергались прессованию под небольшим давлением для улучшения качества поверхности и получения плотности покрытия 4-5 мг на см².

В связи с отсутствием аттестованных стандартных образцов (Со) изучаемых сред, в качестве градуировочных выборок использовались стандартные образцы состава растворов ионов металлов, которые изготовлены Физико-химическим институтом им. А.В. Богатского НАН Украины.

Рентгенфлуоресцентный анализ производился путем измерения интенсивности характеристической К α -линии для ртути на спектрометре энергий рентгеновского излучения СЭР-01 предприятия ELVATEX (Украина). Установка пробы в держатель образцов прибора производилась по стандартной процедуре путем помещения образца в полипропиленовую кювету с окошком из майларовой пленки.

Условия анализа. Источником возбуждения являлась родиевая анодная трубка. Ускоряющее напряжение на аноде 50 кВ, ток анода – 100 мкА, мощность до 5Вт, фильтр молибденовый, среда – воздух, время набора импульсов – 600 с.

Статистический анализ полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием программ «Statistica 8.0» корпорации Stat Soft и традиционных математических методов статистической обработки медико-биологических исследований.

После проверки нормального распределения с помощью пакета анализа данных MS Excel, позволяющий построить гистограмму распределения значений, оценивали фактически достигнутый уровень значимости. Уровень вероятности возможной ошибки (p) определялся по t-критерию Стьюдента, который, в свою очередь, рассчитывался программой по формуле для независимых выборок. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучена возрастная динамика содержания ртути в биосредах здоровых женщин репродуктивного возраста.

Установлено, что содержание ртути в плазме крови здоровых женщин в репродуктивном возрасте от 17 до 26 лет составляет $18,2 \pm 0,03$ нг/мл. За время жизни от 27 до 36 лет уровень ртути в плазме крови женщин возрастает до $21,9 \pm 0,01$ нг/мл и по достижении 37-46 летнего возраста составляет $29,2 \pm 0,02$ нг/мл, увеличиваясь на 61% относительно начального периода времени репродукции.

Определено, что содержание ртути в цервико-вагинальном секрете здоровых женщин в репродуктивном возрасте от 17 до 26 лет составляет $26,4 \pm 0,02$ нг/мл. За время жизни от 27 до 36 лет уровень ртути в цервико-вагинальном секрете женщин возрастает до $31,2 \pm 0,01$ нг/мл и по достижении 37-46 летнего возраста составляет $38,1 \pm 0,03$ нг/мл, увеличиваясь на 46% относительно начального периода времени репродукции.

Показано, что содержание ртути в менструальной жидкости женщин в репродуктивном возрасте от 17 до 26 лет составляет $42,6 \pm 0,01$ нг/мл. За время жизни от 27 до 36 лет уровень ртути в менструальной жидкости женщин возрастает до $54,8 \pm 0,04$ нг/мл и по достижении 37-46 летнего возраста составляет $69,3 \pm 0,03$ нг/мл, увеличиваясь на 64,2% относительно начального периода времени репродукции (табл.).

Исследована динамика содержания ртути в биосредах в возрастных группах здоровых женщин.

Установлено, что в репродуктивном возрасте здоровых женщин от 17 до 26 лет содержание ртути в цервико-вагинальном секрете превышает ее уровень в плазме крови на 44,4% ($p < 0,05$), а в менструальной жидкости выше в 2,3 раза ($p < 0,05$).

Определено, что в репродуктивном возрасте здоровых женщин от 27 до 36 лет содержание ртути в цервико-вагинальном секрете превышает ее уровень в плазме крови на 47,6%, а в менструальной жидкости в 2,5 раза.

Ртуть в биосредах у здоровых женщин различного репродуктивного возраста ($\bar{x} \pm m$)

Показатель	Возраст в годах	Плазма крови	Цервико-вагинальный секрет	Менструальная жидкость
Ртуть в нг/мл	17-26	$18,2 \pm 0,03$	$26,4 \pm 0,02$	$42,6 \pm 0,01$
		$p < 0,001$	$p < 0,002$	$p < 0,007$
	27-36	$21,4 \pm 0,01$	$31,2 \pm 0,01$	$54,8 \pm 0,04$
		$p < 0,002$	$p < 0,001$	$p < 0,002$
	37-46	$29,2 \pm 0,02$	$38,1 \pm 0,03$	$69,3 \pm 0,03$
		$p < 0,004$	$p < 0,003$	$p < 0,001$

Показано, что в репродуктивном возрасте здоровых женщин от 37 до 46 лет содержание ртути в цервико-вагинальном секрете превышает

ее уровень в плазме крови на 31%, а в менструальной жидкости – в 2,3 раза (табл.).

Таким образом, при исследовании содержа-

ния ртути в биосредах здоровых женщин различного репродуктивного возраста показано, что в плазме крови, цервико-вагинальном секрете и в менструальной жидкости отмечен рост концен-

трации ртути на протяжении всего изучаемого времени репродукции, наиболее выраженный в менструальной жидкости у женщин в период жизни от 17 до 46 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленичев И.Ф. Антиоксидантная система защиты организма / И.Ф. Беленичев, Б.Л. Левицкий, Ю.Г. Губский // Современные проблемы токсикологии.- 2002.- № 3.- С. 24-31.

2. Трахтенберг И.М. К проблеме носительства тяжелых металлов / И.М. Трахтенберг, В.А. Талакин // Журнал АМН Украины. – 1999.- № 1.- С. 87-95.

3. Трахтенберг И.М. Экспериментальные исследования тяжелых металлов – ртути, свинца и марганца на развитие адаптационных реакций крыс разных возрастных групп / И.М. Трахтенберг, В.А. Тычина // Тез. докл. II съезда токсикологов Украины. – К., 2004.-С.33-34.

4. Трахтенберг И.М. Приоритетные аспекты возрастной токсикологии / И.М. Трахтенберг, М.И. Коршун // Гигиена труда: сб. науч. работ. – К.: Здоровье, 2002.- Вып. 33. – С. 248-253.

5. Johnsson C. Impact of consumption of freshwater fish on mercury levels in hair, blood, urine, and alveolar air / C. Johnsson, A. Schütz, G. Sällsten // J. Toxicol Environ Health A. – 2005.- Vol. 68, N 2 – P.129-140.

6. Total mercury levels in hair, toenail, and urine among women free from occupational exposure and their relations to renal tubular function. / T. Ohno, M. Sakamoto, T. Kurosawa, M. Dakeishi [et al.] // Environ Res.- 2007. – Vol.103, N 2. – P. 191-197.



УДК 618.14-006.36-076

Г.С. Гончарова

ЕКСПРЕСІЯ BCL-2 ТА BAX У ГЛАДКОМ'ЯЗОВИХ ПУХЛИНАХ ТІЛА МАТКИ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра патологічної анатомії та судової медицини
(зав. – д. мед. н., проф. І.С. Шпонька)*

Ключові слова: гладком'язові пухлини матки, маркери апоптозу, диференційна діагностика

Key words: smooth muscle uterine tumors, markers of apoptosis, differential diagnostics

Резюме. *Некоторые типы лейомиом тела матки сложно отличить от лейомиосарком, если использовать только рутинные морфологические методы диагностики. Мы исследовали операционный материал 10 пациенток с лейомиомами и 6 пациенток с лейомиосаркомами тела матки и определяли в нем уровень экспрессии bcl-2 и bax в дополнение к стандартной окраске гематоксилин-эозином микропрепаратов опухолевой ткани. Мы определили в большинстве, 8 из 10 лейомиом (80%), позитивную реакцию с bcl-2, в 2 из 10 (20%) была получена негативная реакция, причем в обоих новообразованиях были выражены явления миксоматоза. В 4 из 6 (67%) лейомиосарком мы обнаружили негативную экспрессию bcl-2, в 2 из 6 (33%) реакция была позитивной, последние имели строение высокодифференцированных образований. Также была выявлена позитивная экспрессия bax в 7 из 10 (70%) лейомиом и негативная в 3 из 10 (30%) доброкачественных гладкомышечных опухолей. Количество негативных в отношении экспрессии bax лейомиосарком равняется 5 из 6 (83%), в 1 из 6 (17%) случаев реакция была позитивной. Таким образом, определение экспрессии bax может быть полезным в алгоритме дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных гладкомышечных новообразований тела матки. Данное исследование не выявило статистически достоверной разницы уровней экспрессии bcl-2 в лейомиомах и лейомиосаркомах тела матки.*

Summary. *It is hard to distinguish some types of uterine leiomyomas from leiomyosarcomas using only routine morphological diagnostical methods. We investigated operating material from 10 patients with uterine leiomyomas and 6 patients with uterine leiomyosarcomas and determined the level of bcl-2 and bax expression, in addition to standard hematoxylin-eosin-stained sections. CONCLUSIONS: We defined in most, 8 from 10 (80%) leiomyoma cases, the positive reaction with bcl-2, in 2 of 10 (20%) cases we got negative reaction, with myxomatosis signs in both. In 4 of 6 (67%) leiomyosarcomas we saw negative expression of bcl-2, in 2 of 6 (33%) leiomyosarcoma cases reaction with bcl-2 was positive, the latter had highly differential neoplasms structure. Also we find bax positive expression in 7 з 10 (70%) leiomyomas and bax negative expression in 3 of 10 (30%) benign smooth muscle uterine tumors. The number of bax negative leiomyosarcomas was equal to 5 of 6 (83%), in 1 of 6 (17%) leiomyosarcoma cases reaction with bax was positive. Thus, determination of bax can profit in differential diagnostics algorithm for benign and malignant uterine smooth muscle tumors. The present study did not find statistically significant difference of bcl-2 levels in uterine leiomyomas and leiomyosarcomas.*

Порушення механізмів генетично запрограмованої загибелі клітин – апоптозу є однією з якостей, притаманних злоякісним пухлинам. Один із головних чинників генетичної стабільності, ген-онкосупресор p53, може з різних причин знаходитися в мутантному стані чи бути заблокованим деякими цитоплазматичними протеїнами. Серед блокаторів дії дикого типу (wt) p53 ведучу роль відіграє ендogenous білок bcl-2, який стабілізує мембрану мітохондрій, запобігаючи виходу ряду активаторів апоптозу. У тих випадках, коли клітина отримує сигнал до генетичної програми клітинної загибелі, активується протеїн bax, який переходить з цитоплазми в мітохондрії та збільшує проникність їхньої мембрани, що призводить до виходу цитохрому та апоптозіндукуючого фактору (AIF), які, діючи через каскад каспаз чи безпосередньо проникаючи у ядро, запускають процеси апоптозу (Петров С.В., Райхлин Н.Т., 2004).

В алгоритмі з'ясування злоякісного потенціалу пухлини, прогнозу її перебігу та резистентності до терапії найбільш широко використовується визначення експресії мутантного типу (mt) p53. Але відсутність експресії mt p53 не виключає порушення програми апоптозу через блокаду wt p53 ендogenous протеїнами, зокрема bcl-2. Попередні дослідження різних типів злоякісних пухлин виявили залежність між гіперекспресією bcl-2 або зниженням експресії bax та зростанням пухлинної прогресії, прискоренням росту, посиленням метастазування та рецидивування. Дані літератури стосовно експресії bcl-2 та bax у гладком'язових пухлинах тіла матки дуже неоднозначні, деякі дослідники пишуть про підвищену експресію bax (Leiser AL, Anderson SE et al., 2006) та bcl-2 (Bodner K., Bodner-Adler B. Et

al., 2004) у лейоміомах у порівнянні з лейоміосаркомами. З іншого боку, є інформація про більш високі показники експресії bcl-2 та bax у лейоміосаркомах. (Hong T., Shimada Y. et al., 2001).

Метою нашого дослідження було визначення експресії внутрішньоклітинних регуляторних протеїнів bcl-2 та bax у лейоміомах та лейоміосаркомах та з'ясування можливостей застосування цих маркерів у диференційно-діагностичному алгоритмі для доброякісних та злоякісних гладком'язових пухлин тіла матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Ретроспективно був досліджений операційний матеріал 10 пацієток з лейоміомами та 6 пацієток з лейоміосаркомами тіла матки, яким була проведена пангістеректомія.

Для проведення морфологічного дослідження операційний матеріал хворих фіксувався в 10% розчині формаліну. Після фіксації і проводки матеріал піддавався ретельному мікроскопічному рутинному дослідженню (забарвлення гематоксиліном-еозином). Зрізи товщиною 4-5мкм наносилися на адгезивне предметне скло, слідом за чим депарафінізувалися відповідно до прийнятих стандартів. Для демаскування антигенів (HIER) використовувалася обробка в автоклаві (8 хвилин при температурі 121°C) в цитратному буфері з рН=6,0.

Як первинні антитіла використовувалися моноклональні антитіла bcl-2 (клон 100/D5, LabVision), bax (клон 2D2, LabVision). Були виконані також контрольні дослідження з метою виключення помилковопозитивних чи помилковонегативних реакцій.

Подальшу обробку проводили з використанням універсальної системи візуалізації фірми LabVision (UltraVision LP) протягом 10 хвилин (з біотинільованими антитілами і стрептавідинпероксидазним комплексом). Після цього проводили реакцію з хромогеном DAB (LabVision), оцінюючи якість взаємодії під контролем мікроскопа (Leica DMLS) протягом від 20 секунд до 3 хвилин. Для адекватної диференціації структури тканини зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном Майєра.

З метою контролю специфічності імуногістохімічних реакцій було проведено серію досліджень з використанням гістологічних зрізів тканини матки із захворюваннями, не пов'язаними з гладком'язовими пухлинами. Диференційоване забарвлення тканини само по собі служило внутрішнім контролем (наприклад, негативна реакція стріми при позитивній реакції пухлинної тканини). Потім проводився ретельний порівняльний морфологічний аналіз зрізів, забарвлених рутинними барвниками і за допомогою імуногістохімічних методик.

Для максимального виключення суб'єктивного фактора дослідження проводили незалежно один від одного два досвідчених патологоанатоми, оцінюючи типи лейоміом, кількість мітозів та атипівих клітин у лейоміосаркомах, а також визначаючи наявність достатньої кількості матеріалу і його якість для проведення імуногістохімічного дослідження.

Клітини, позитивні у відношенні експресії bcl-2 та bax, підраховувалися у 4-6 полях зору. Ми оцінювали експресію регуляторних протеїнів на високому збільшенні ($\times 40$ об'єктив та $\times 10$ окуляр). Як позитивну реакцію враховували цитоплазматичне та субмембранне коричневе забарвлення всіх клітин на підставі того, що антигенні детермінанти до вищевказаних марке-

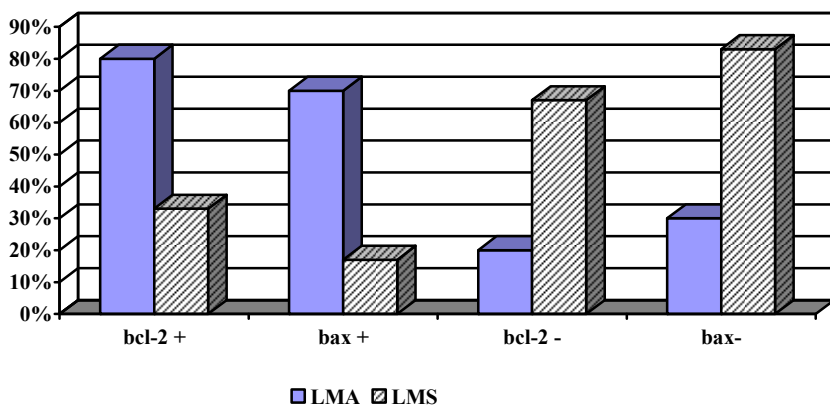
рів розташовані у цитоплазмі та мітохондріях. Всі отримані реакції було розподілено на дві групи, в залежності від наявності імуногістохімічного забарвлення: «-» негативна, «+» позитивна.

Статистичні методи: для оцінки різниці між підгрупами лейоміом та лейоміосарком був використаний непараметричний критерій χ^2 (хі-квадрат) Пірсона – тест на незалежність, що є опцією програми Excel. За нульову гіпотезу прийняли відсутність різниці в експресії маркера у групах. Для оцінки достовірності результатів використали опцію Excel χ^2 -зворотній та оцінювали рівень значущості за таблицею « χ^2 – розподіл» [Дюбина І.Н., 2006].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ми виявили наступні залежності між експресією регуляторних протеїнів bcl-2 та bax та статусом досліджуваних новоутворень: у більшості, 8 з 10 (80%) лейоміом, виявлено позитивну реакцію з bcl-2, у 2 з 10 (20%) лейоміом ми отримали негативну реакцію, причому в обох новоутвореннях були виражені явища міксоматозу. У 4 з 6 (67%) лейоміосарком спостерігалася негативна експресія bcl-2, у 2 з 6 (33%) лейоміосарком реакція з bcl-2 була позитивною, останні мали будову високодиференційованих новоутворень ($p > 0,05$). Експресія bax була позитивною у 7 з 10 (70%) лейоміом та негативною у 3 випадках з 10 (30%) доброякісних гладком'язових пухлин. Кількість негативних у відношенні до експресії bax лейоміосарком дорівнювала 5 з 6 (83%) в 1 з 6 (17%) випадків реакція була позитивною ($p < 0,05$).

Розподіл позитивних та негативних реакцій з bcl-2 та bax серед лейоміом та лейоміосарком наданий на рисунку.



Експресія bcl-2 та bax у лейоміомах та лейоміосаркомах тіла матки

ПІДСУМОК

Деякі типи лейоміом становлять труднощі для диференціального діагнозу з лейоміосаркомами при рутинному морфологічному дослідженні. Існує потреба у винаходженні нових діагностичних критеріїв, що дозволять точно верифікувати діагноз доброякісного чи злоякісного новоутворення тіла матки. Визначення експресії регуляторного протеїну *baх* може стати допоміжним у диференційному алгоритмі між вищевказаними гладком'язовими пухлинами. Відсутність імуногістохімічного забарвлення з *baх* у більшості лейоміосарком у порівнянні зі здебільшого позитивними реакціями у лейоміомах ($p < 0,05$) може свідчити про інактивацію мітохондріального шляху апоптозу у злоякісних клітинах, як прояв однієї з головних якостей, притаманних малігнізуючим новоутворенням, –

автономного росту. Експресія *bcl-2*, за даними дослідження, не може використовуватися для диференційної діагностики між доброякісними та злоякісними гладком'язовими пухлинами тіла матки ($p > 0,05$), але щоб зробити остаточні висновки щодо ролі цього протеїну, необхідним є проведення подальших досліджень.

Перспективи

Отримані нами результати демонструють різницю фенотипів лейоміом та лейоміосарком тіла матки та є підставою для проведення повномасштабних клініко-морфологічних досліджень з метою використання рівня експресії регуляторних протеїнів, зокрема *baх*, як специфічного незалежного діагностичного маркера для гладком'язових пухлин тіла матки, гістологічні ознаки яких є сумнівними.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Запорожан В.М. Гінекологічна патологія: атлас / В.М. Запорожан, М.Р. Цегельський. – Одеса: Одес. мед. ун-т, 2002. – 307с.
2. Петров С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С.В. Петров, Н.Т. Райхлин. – Казань: Титул, 2004. – 451с.
3. Cell proliferation, Estrogen Receptor, Progesteron Receptor and *bcl-2* expression in GnRh Agonist Treated Uterine Leiomyomas / Ken Vu, David L. Greenspan, T-C Wu. [et al.] // Human Pathology. – 1998. – Vol. 29, N 4. – P. 359-362.
4. Chuai S., Olshen A.B., Chi D.S., Soslow R.A. / Entrez PubMed – 2005 – Nov 9 – Режим доступу до журналу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
5. Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine smooth muscle tumors / Bodner K., Bodner-Adler B., Kimberger O. [et al.] // Fertil Steril.- 2004.- Vol.81, N 4.- P. 1062-1066.
6. Hong T. Expression of angiogenic and apoptotic factors in leiomyosarcoma and leiomyoma. [Електронний ресурс] / T. Hong, Y. Shimada, S. Uchida, A. Itami [et al.] / Int. J. Mol. Med. – 2001 – Т. 8, N 2. – P. 141-8 - Режим доступу до журналу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
7. Leiser A.L. Apoptotic and cell cycle regulatory markers in uterine leiomyosarcoma [Електронний ресурс] / A.L. Leiser, S.E. Anderson, P. Nonaka
8. Robert J. Kurman Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Fifth Edition / J. Robert Kurman, M.D., W. Richard TeLinde // New York Inc.: Springer-Verlag. – 2002. – Vol. 1391. – P. 564-605; 1265-1267.



УДК 616.34-311-053.2:615.015.8:577.35:616.33-008.4

О.О. Сіньковська

ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА БІОЦЕНОЗУ ПОРОЖНИНИ РОТА У ДІТЕЙ З ЦЕЛІАКІЄЮ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра дитячої стоматології
(зав. – д.мед.н., проф. І.В. Ковач)

Ключові слова:

целиакія, зуби, діти, дисбіоз,
порожнина рота, обсіменіння
Key words: celiac disease, teeth,
children, dysbiosis, oral cavity,
semination

Резюме. Исследование ротовой жидкости у детей с целиакией и синдромом мальабсорбции до 17 лет с поражениями твёрдых тканей зубов позволило установить низкие показатели *SIgA* и лизоцима, что свидетельствует о снижении неспецифической защиты. Установлена повышенная активность уреазы, уровень которой отражает степень обсеменённости ротовой полости патогенной микрофлорой. Применение

разработанного способа лечения, включающего местное применение эмаль-герметизирующего ликвида с комплексом препаратов БиоГая, Вобензим и Цитрат кальция способствует нормализации данных показателей ротовой жидкости у детей с целиакией и синдромом мальабсорбции.

Summary. *Study of the oral fluid in children under 17 years with celiac disease and malabsorption syndrome with lesions of the hard dental tissues allowed to set low SIgA and lysozyme rates; this testifies to decline in non-specific protection. The increased urease activity was established; its level reflects the degree of the oral cavity contamination with pathogenic microflora. Application of the developed method of treatment, including the local application of enamel-sealing liquid with complex of preparations of BioGaia, Wobenzym and Calcium Citrate contributes to the normalization of the mentioned data in the oral fluid in children with celiac disease and malabsorption syndrome.*

Хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що перебігають із синдромом мальабсорбції (СМА), супроводжуються, як у дорослих, так і у дітей, істотними змінами в імунній системі [3, 5, 10]. Пов'язано це з тим, що ШКТ відіграє важливу роль у системі імунітету, тому що в ньому розвиваються захисні реакції проти патогенних, умовно патогенних мікроорганізмів і багатьох неорганічних речовин [8, 11]. У свою чергу, серйозна гастроентерологічна патологія, що супроводжується СМА, призводить до дефіциту всмоктування найважливіших субстратів, порушення бар'єрних функцій травної системи, насамперед початкового її відділу - ротової порожнини [1, 4]. Відомо, що мікрофлора порожнини рота є високочутливим індикатором, що реагує якісними та кількісними зрушеннями на зміни в стані різних органів і систем організму [2, 6].

Зниження місцевої неспецифічної резистентності, порушення секреторних імунних механізмів сприяє негативному впливу мікрофлори порожнини рота на тверді тканини, пародонт та слизову оболонку. Кількісний та якісний склад мікробного пейзажу ротової порожнини визначається неспецифічною реактивністю організму, зниження якої сприяє негативному впливу мікрофлори на тканини порожнини рота [2, 11].

Ключову роль у системі протимікробного захисту ротової порожнини відіграє фермент лізоцим, зниження активності якого призводить до надмірного росту патогенної мікрофлори, яка продукує уреазу.

Існують переконливі дані, що імунна недостатність та неспецифічні фактори захисту в тій чи іншій мірі впливають на тканини порожнини рота, знижуючи її стійкість до мікрофлори, що впливає на формування тяжких варіантів клінічних проявів хвороби, особливо при тяжкому варіанті СМА - Ц. Цим пояснюється необхідність використання в лікувально-профілактичних ком-

плексах препаратів, впливаючих на нормалізацію місцевого імунітету, неспецифічну резистентність та біоценоз порожнини рота. Однак аналіз літературних даних дозволив зробити висновок про відсутність як вказаного підходу, так і аналізу ефективності лікування шляхом клініко-лабораторного моніторингу. Одним з методів моніторингу, які характеризують стан порожнини рота дитини, є показники sIgA, лізоциму та уреазу, про що свідчать численні публікації останніх років [7,11]. Питання пошуку препаратів, алгоритму їх застосування, частоти їх повторних курсів у хворих з СМА, в першу чергу уроджених, залишається відкритим та потребує свого рішення.

Метою нашого дослідження стала оцінка показників місцевого імунітету та ступеня обмінення патогенною мікрофлорою порожнини рота у дітей з Ц та СМА розробленими лікувально-профілактичними комплексами в динаміці.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

В обстеження були включені 85 дітей (42 з СМА, з них 23 - з Ц та 43 практично здорові дітини) від 1 року до 17-річного віку. Пацієнти були розділені на дві групи: основну (діти з СМА) та контрольну (практично здорові діти).

У всіх обстежених дітей (100%) встановлено ураження твердих тканин зубів різної форми. Дітям контрольної групи проводилось місцеве лікування уражень твердих тканин зубів з нанесенням емаль-герметизуючого ліквіду (ЕГЛ). Діти основної групи, крім місцевого лікування, отримували три різні варіанти лікування: перший варіант містив прийом препарату БіоГая, у другому варіанті - спільний прийом БіоГая та препарату Вобензим, третій варіант полягав у комплексному лікуванні препаратами БіоГая, Вобензим та Цитрат Кальцію.

Вищевказане використання патогенетично

орієнтованих способів корекції карієсу та некаріозних уражень твердих тканин постійних зубів у дітей проводилось шляхом вивчення змін показників sIgA, лізоциму та уреазу.

Збір ротової рідини для досліджень проводили у дітей обох груп перед проведенням лікування, а потім через 6, 12 та 24 місяці досліджень.

Рівень секреторного імуноглобуліну А в ротовій рідині визначався за методикою ІФА.

Визначення вмісту лізоциму ротової рідини проводилися фотоколориметричним методом з використанням індикаторних мікроорганізмів *Micrococcus Lisodeicticus* - НВО "Біохімреактив" (м. Санкт-Петербург).

Для визначення рівня лізоциму та вмісту sIgA ротову рідину збирали натще вранці, без попередніх гігієнічних заходів.

Визначення активності уреазу в ротовій рідині проводили за методикою А.П. Левицького (2004 рік). Активність уреазу виражали в мікромолях аміаку, утвореного за 1 хвилину в 1 літрі ротової рідини (мкмоль NH₃ / мін.л).

Оцінка ефективності варіантів лікування проводилась на підставі зникнення суб'єктивних скарг дітей, покращання об'єктивного статусу зменшення або стабілізації патологічних змін у порожнині рота та позитивної динаміки даних лабораторних досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Застосування місцевого лікування у дітей контрольної групи мало лише тенденцію до нормалізації показників місцевого імунітету. При цьому через 6 місяців рівень лізоциму підвищився на 35-40%, а вміст SIgA - на 17-22%, і ці рівні зберігалися через один і два роки спостережень. Деяке підвищення активності лізоциму у дітей до 7 років можна пояснити не тільки зменшенням обсіменіння порожнини рота під впливом застосованого місцевого лікування, але й віковими змінами місцевого імунітету в умовах відсутності хронічного захворювання ШКТ.

У дітей з Ц і СМА в даній віковій групі застосування, крім місцевого лікування, препарату БіоГая сприяло також підвищенню показників місцевого імунітету, і через 6 місяців після проведеного лікування спостерігалось підвищення рівня даних показників в 1,5 рази, яке збереглося на цьому рівні при обстеженні дітей через один та два роки, статистично не відрізняючись від контрольної групи.

При використанні комплексу препаратів БіоГая і Вобензим або БіоГая, Вобензим і Цитрат кальцію цифрові значення SIgA та лізоциму суттєво збільшилися в порівнянні з вихідними даними. При цьому через 6 місяців рівень показників збільшився в 2 рази і залишався стабільно високим протягом всього періоду досліджень (p<0,05).

Таблиця 1

Динаміка змін показників місцевого імунітету порожнини рота у дітей 1-7 років з целиакією і СМА (M±m)

Показники	Групи дітей	1 – 7 років				
		вихідні дані	через 6 міс.	через 12 міс.	через 24 міс.	
Лізоцим од/л	Основна	1 вар.	10,73 ± 0,39	16,07 ± 0,51	16,27 ± 0,53	16,03 ± 0,51
		2 вар.	10,57 ± 0,37	24,31 ± 0,64*	23,78 ± 0,59*	23,98 ± 0,60*
		3 вар.	10,63 ± 0,40	23,77 ± 0,61*	24,02 ± 0,63*	24,12 ± 0,61*
	Контрольна		11,03 ± 0,36	14,51 ± 0,44	15,11 ± 0,47	14,79 ± 0,45
SIgA г/л	Основна	1 вар.	0,28 ± 0,01	0,41 ± 0,02	0,39 ± 0,02	0,38 ± 0,02
		2 вар.	0,27 ± 0,01	0,48 ± 0,02*	0,49 ± 0,02*	0,47 ± 0,02*
		3 вар.	0,28 ± 0,01	0,49 ± 0,02*	0,48 ± 0,02*	0,49 ± 0,02*
	Контрольна		0,29 ± 0,01	0,37 ± 0,02	0,35 ± 0,02	0,37 ± 0,02

Примітки: * - відмінності вірогідні (p<0,05) по відношенню до контрольної групи

При обстеженні у дітей з Ц і СМА 8-17 річного віку (табл. 2) на всіх етапах спостереження виявлена лише тенденція до збільшення рівня SIgA в ротовій рідині. В дослідженні, прове-

деному через 6 місяців, при застосуванні препарату БіоГая активність лізоциму підвищилася в 1,5 рази по відношенню до вихідних даних (p>0,05) та зберігалася на цьому рівні до кінця

спостереження. Значення даного показника недостовірно перевищували дані дітей контрольної групи.

Проведення лікувальних заходів із застосуванням комплексу препаратів БіоГая і Вобензим

сприяло достовірному підвищенню рівня лізоциму, який через 6 місяців досліджень перевищував вихідний рівень у ротовій рідині у дітей основної групи більш ніж у два рази.

Таблиця 2

Динаміка змін показників місцевого імунітету порожнини рота у дітей 8-17 років з целиакією і СМА (M±m)

Показники	Групи дітей	8-17 років				
		вихідні дані	через 6 міс.	через 12 міс.	через 24 міс.	
Лізоцим од/л	Основна	1 вар.	12,06 ± 0,43	18,32 ± 0,61	18,02 ± 0,59	18,21 ± 0,51
		2 вар.	12,08 ± 0,45	28,05 ± 0,75*	27,57 ± 0,73*	27,23 ± 0,70*
		3 вар.	12,03 ± 0,43	27,67 ± 0,77*	27,63 ± 0,72*	27,31 ± 0,71*
	Контрольна		12,15 ± 0,43	17,48 ± 0,51	17,13 ± 0,49	17,22 ± 0,51
SIgA г/л	Основна	1 вар.	0,72 ± 0,03	0,83 ± 0,03	0,85 ± 0,03	0,81 ± 0,03
		2 вар.	0,69 ± 0,02	0,08 ± 0,04*	1,10 ± 0,04*	1,05 ± 0,04*
		3 вар.	0,71 ± 0,03	1,11 ± 0,04*	1,09 ± 0,04*	1,07 ± 0,05*
	Контрольна		0,72 ± 0,03	0,78 ± 0,03	0,80 ± 0,03	0,75 ± 0,03

Примітки: *- відмінності вірогідні (p<0,05) по відношенню до контрольної групи

При цьому даний показник залишився достовірно стабільно високим, позитивно відрізняючись від такої контрольної групи (p < 0,05) до кінця спостережень.

Аналогічні зміни отримані при аналізі результатів рівня SIgA в ротовій рідині у дітей цієї вікової групи на етапах лікування, із включенням препаратів БіоГая, Вобензим та Цитрат кальцію. Вони достовірно відрізнялися від даних

показників контрольної групи дітей (p < 0,05).

Динаміка показника уреазу в ротовій рідині у дітей основної групи також залежала від обраного способу лікування.

Так, в основній групі дітей до 7 років застосування препарату БіоГая на тлі місцевого лікування ЕГЛ сприяло достовірному зниженню активності уреазу в ротовій рідині (рис. 1).

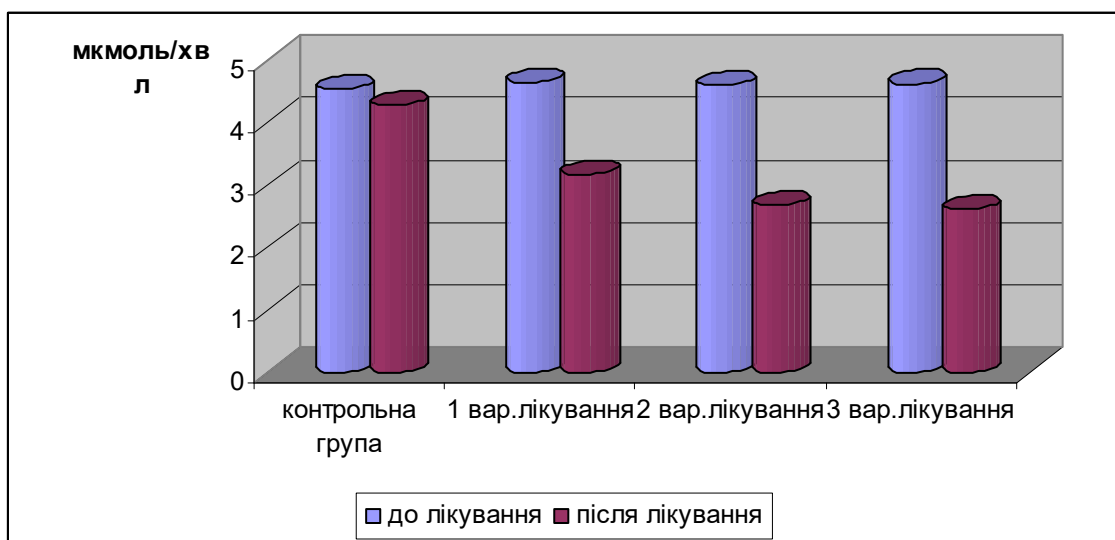


Рис. 1. Динаміка зміни обміненія порожнини рота у дітей 1-7 років з целиакією (M±m)

Під дією даного способу лікування показник активності уреазы знизився в 1,7 раза по відношенню до вихідних даних і до закінчення досліджень зберігався на низькому рівні по відношенню до значень у контрольній групі. Однак найбільш виразним і пролонгованим ефектом, який проявлявся пригніченням патогенної мікрофлори в порожнині рота, володів спосіб лікування дітей основної групи, незалежно від віку,

препаратами БіоГая, Вобензим, а також у комплексі з Цитратом кальцію. Саме лікування даним способом дозволило зберегти достовірне зниження активності уреазы в ротовій рідині ($p < 0,05$) і через 6 місяців досліджень. При цьому цей показник знизився практично у два рази в порівнянні з вихідним значенням та залишився достовірно низьким ($p < 0,05$) по відношенню до контрольної групи до кінця періоду досліджень.

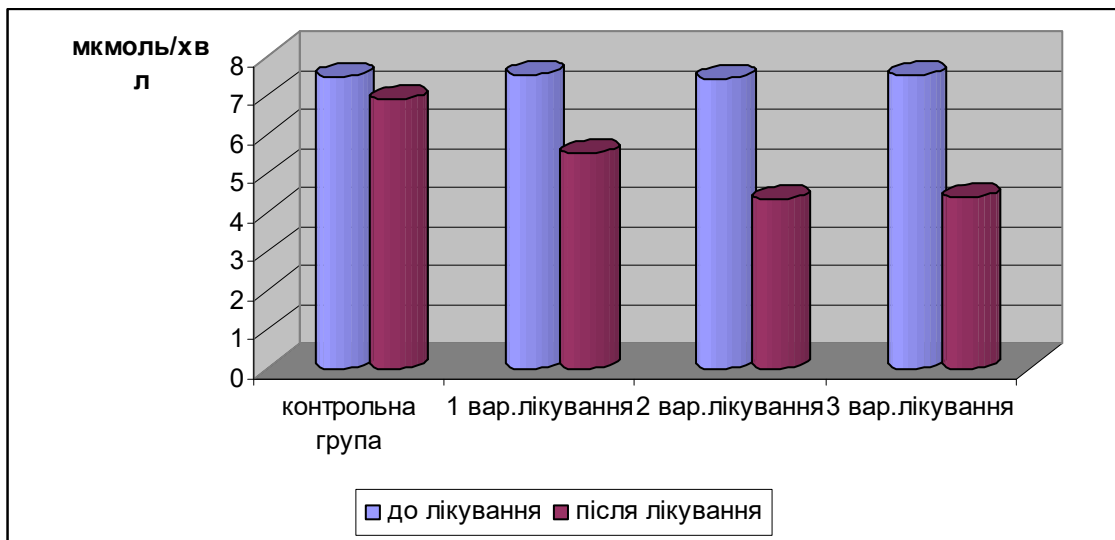


Рис. 2. Динаміка зміни обсіменіння порожнини рота у дітей 8-17 років з целиакією (M±m)

ПІДСУМОК

Таким чином, застосування комплексу препаратів БіоГая, Вобензим і Цитрат кальцію більш суттєво і стабільно нормалізувало показники антимікробного захисту в порожнині рота у дітей з Ц і СМА у всіх вікових групах, що зумовлено підвищенням секретії ротової рідини,

зменшенням кількості мікрофлори з активацією місцевого імунітету в порожнині рота під впливом розробленого нами способу лікування, що містить пробіотик, комплекс високоактивних ферментів і препарат кальцію.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Болезни зубов и остеопороз могут служить ключами к диагностике целиакии / Л.М. Крумс, А.И. Парфёнов, О.А. Кондратьева, С.Г. Хомерики [и др.] // Терапевт. архив.- 2006.- № 2.- С. 64-66.
2. Борисенко М.Л. Стан місцевого імунітету порожнини рота у дітей з хронічними захворюваннями шлунка та дванадцятипалої кишки / М.Л. Борисенко // Перинатологія та педіатрія. - 2003. - №4. - С. 45- 47.
3. Волошина Л.Г. Целиакия – проблемы диагностики и лечения детей в Украине / Л.Г. Волошина, Е.В. Шутова, Е.Н. Бабаджанян // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Педіатрична гастроентерологія і нутріціологія».- Харків, 2010. – С. 38-39.
4. Глютенная энтеропатия – междисциплинарная патология: метод. рекомендации. А.И. Парфенов Л.М. Крумс, Е.А. Сабельникова, Р.Б. Гудкова [и др.]. – М., 2006.- 23 с.
5. Гудкова Р.Б. Иммунологическая диагностика целиакии / Р.Б. Гудкова, Б.З. Чукунова, Е.А. Сабельникова // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология.- 2004.- №1.- С. 97.
6. Ковач И.В. Актуальность изучения синдрома мальабсорбции в детской стоматологии / И.В. Ковач, О.А. Синьковская // Сб. материалов XIV Конгресса педиатров России с междунар. участием «Актуальные проблемы педиатрии». - М., 2010. – С.405.
7. Орешко Л.С. Целиакия: клинико-иммунологические параллели / Л.С. Орешко // Вестник Санкт-Петербургской гос. акад. им. И.И. Мечникова. – 2008. – №3 – С. 119–122.
8. Особливості захворювань органів травлення у дітей шкільного віку / В.Ф. Лобода, А.З. Миколенко, Л.П. Лазурко, Г.Т. Юхимчук [и др.] // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Педіатрична

гастроентерологія і нутріціологія».- Харків, 2010.- С.65-66.

9. Ревна М.О. Clinical aspects of Coeliac disease in children in Russia/ М.О. Ревна, Х.В. Лайл // J.Pediatr.Gastroenterol. Nutr. - 2006. - Vol.31, Suppl.3. – P. 16.

10. Сабельникова Е.А. Иммуный статус при целиакии / Е.А. Сабельникова, Т.И. Серова, Т.М. Ца-регородцева // Сб. материалов VIII съезда НОГР.

Приложение №1 к журналу Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - М., 2008.- С. 198-199.

11. Цимбалистов А.В. Патофизиологические аспекты развития сочетанной патологии полости рта и желудочно-кишечного тракта / А.В. Цимбалистов, Н.С. Робакидзе // Стоматология для всех. - 2005. - №1. - С. 28-34.



УДК 616.311.2-002-036.1-085-053.2:616.831-009.1:577.35

Н.А. Вичалковська

СТАН БІОЦЕНОЗУ ПОРОЖНИНИ РОТА У ДІТЕЙ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ХРОНІЧНИМ КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ НА ТЛІ ДЦП ПІД ВПЛИВОМ ФІЗІОФАРМАКОТЕРАПІЇ В ДИНАМІЦІ

*Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського
кафедра дитячої стоматології
(зав. – к. мед. н., доц. К.О. Колесник)*

Ключові слова: діти, хронічний катаральний гінгівіт
Key words: children, chronic catarrhal gingivitis

Резюме. *Изучали активность уреазы и пародонтальные индексы, которые нормализовались под действием разработанных способов лечения. Наиболее существенные изменения отмечены при использовании комплекса, в состав которого входят БРС, ДВУС и кальцемин.*

Summary. *Urease activity and parodontal indices, which normalized under the influence of the developed modes of treatment, were studied. The most essential changes when using complex with BVS, FCS and calcemin were noted.*

Захворювання пародонта є однією з актуальних проблем сучасної дитячої стоматології, що пов'язане із високим рівнем її розповсюженості [1, 3, 4]. Згідно з даними ВООЗ, вісімдесят відсотків обстежених у віці від 10 до 20 років мають зміни в тканинах пародонта. В Україні поширеність захворювань пародонту у дітей сягає 60-90% [10]. Висока захворюваність, прогресуючий характер перебігу запальних процесів тканин пародонта, недостатня ефективність лікування роблять цю проблему соціальною та загальномедичною. Найчастіше ураження пародонта в дитячому та підлітковому віці діагностуються на тлі загальносоматичної патології [8, 9]. Згідно з даними ВООЗ, десять із ста новонароджених дітей мають різні за ступенем тяжкості неврологічні вади, які надалі призводять до стійкої інвалідизації [2]. В Україні перше місце серед дітей-інвалідів займають хворі з органічними ураженнями нервової системи (47,9%), а серед нозологічних форм превалює ДЦП [5, 11].

Актуальність даного дослідження зумовлена поширеністю дитячого церебрального паралічу в популяції і хвороб кістково-м'язової системи у дітей і підлітків. В Україні частота ДЦП, в середньому, складає 2,7 випадка, а в різних регіонах країни коливається від 2,3 до 2,8 на 1000 дитячого населення, причому ці показники не мають тенденції до зниження. Необхідно відзначити, що спастичні форми ДЦП значно переважають над іншими і складають 84,5% [6, 7].

Недостатність функцій жування та ковтання, зумовлена ураженням кісткової та м'язової тканин у дітей з ДЦП, незадовільна гігієна порожнини рота внаслідок гіперкінезу кінцівок або інтелектуальної недостатності є факторами ризику для розвитку основних захворювань у порожнині рота.

Стоматологічні аспекти клініки та лікування при ДЦП представлені поодинокими роботами, що залишають низку невирішених питань, і це свідчить про необхідність пошуку нових методик

та підходів до засобів лікування стоматологічної патології у даного контингенту дітей. Тому подальше вивчення стоматологічного здоров'я дітей із ДЦП, а також розробка і апробація науково обґрунтованих лікувально-профілактичних заходів визначають актуальність даного дослідження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Було обстежено 259 дітей з генералізованим хронічним катаральним гінгівітом у віці від 7 до 14 років. Всім дітям проводили загальне санаторно-курортне лікування, яке полягало у призначенні аеротерапії, геліотерапії, таласотерапії, масажу і лікувальної фізкультури. Всі діти були розподілені на основні групи (всього 177 дітей) і групи порівняння (82 дитини). Окрім загального санаторно-курортного лікування, в групах порівняння проводили базове лікування ГХКГ, яке полягало в знятті зубних відкладень, іригації ясен протизапальними засобами, після чого з лікувально-профілактичною метою призначали протизапальний зубний еліксир "Лізоמוкоїд".

Дітям основних груп після базової терапії ГХКГ застосовували три різні методи лікування. Перший метод лікування полягав у призначенні БРС (біорезонансна вібростимуляція), яку проводили апаратом БРС-2М у модифікації МЛ-ІФК. Для цього застосовували насадку № 3, режим 1 (мінімальний рівень інтенсивності повітряного потоку на виході біорезонансного вібратора). Тривалість дії однієї процедури 6-8 хвилин, а кожна позиція – 10-30 секунд. Починаючи з 3-4 процедури, поступово збільшували силу (режим 3 – максимальний) і час дії (до 10 хвилин). Курс лікування складав 10 процедур.

При другому методі лікування окрім БРС застосовували в порожнині рота волокнистий вуглеводневий сорбент (ДВУС), що диспергував, у вигляді пов'язки на запалені ділянки ясен, який є зваженою в 0,2% розчині сульфату цинку стерильною дисперсією з активованих вуглецевих

мікрОВОЛОКОН діаметром 7-8 мк і довжиною 3-6 мм. ДВУС розроблений і рекомендований до вживання в стоматології Інститутом експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Е.Кавецького НАН України. Він створений на основі унікальної за фізико-хімічними і медико-біологічними властивостями активованої вуглецевої тканини.

При лікуванні третім методом окрім БРС і ДВУС діти отримували всередину комплексний остеотропний препарат "Кальцемін", спеціально рекомендований для дітей. Окрім кальцію, цей препарат містить вітамін Д3-кальцитріол, а також ряд мікроелементів у найлегше засвоюваній формі, що робить його найбільш ефективним у період активного росту дітей.

Препарат "Кальцемін" призначали всередину по 1-2 пігулки двічі в день вранці і увечері після їжі протягом всього періоду санаторно-курортного лікування дитини.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що міра обсіменіння ротової порожнини патогенною і умовно патогенною мікрофлорою є неодмінною умовою для розвитку запалення в ротовій порожнині, у тому числі і в тканинах пародонта, визначається рівнем активності такого ферменту ротової рідини, як уреаза. Результати дослідження активності уреазу в ротовій рідині у дітей з ГХКГ на тлі порушення різного ступеня неврологічного статусу при ДЦП в динаміці після вживання розроблених нами методів лікування надані на рисунку 1. При дослідженні активності уреазу в ротовій рідині дітей з ГХКГ на тлі ДЦП встановлено, що вона підвищена в 4 – 6 разів у порівнянні з цим же показником у здорових дітей ($p < 0,05$). Вживання в основній групі дітей з першим ступенем тяжкості ДЦП розроблених нами методів лікування достовірно знижує показники уреазу ($p < 0,05$).

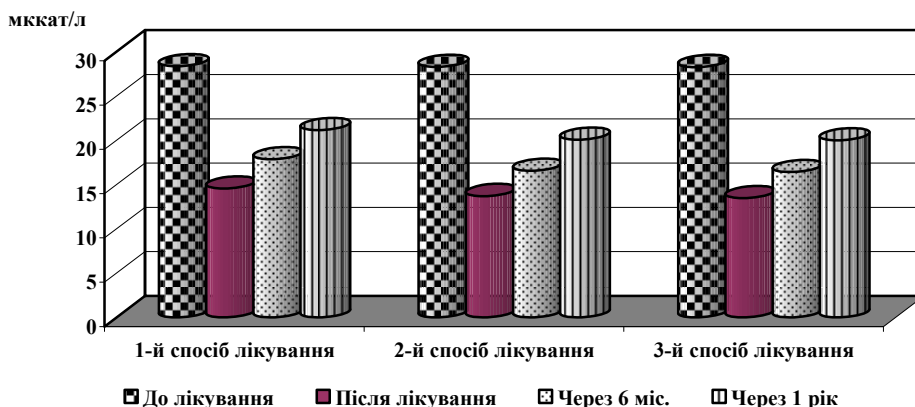


Рис. 1. Динаміка зміни рівня уреазу ротової рідини залежно від способу лікування у дітей з легким ступенем тяжкості ДЦП

У групі порівняння вживання зубного еліксиру сприяло деякому зниженню активності уреаз в ротовій рідині у цих дітей, але при цьому на всіх етапах дослідження вона зберігалась на достовірно високому рівні в порівнянні із значеннями у здорових дітей ($p < 0,05$).

Ефективніше знижували активність уреаз в

ротовій рідині у дітей з ДГ і СД розроблені нами комбіновані методи лікування, які окрім БРС включали сорбент і остеотропний препарат. Проте при лікуванні цих дітей лише БРС встановлено незначне зменшення активності уреаз в ротовій рідині, яке зберігалось протягом 6 місяців (рис. 2).

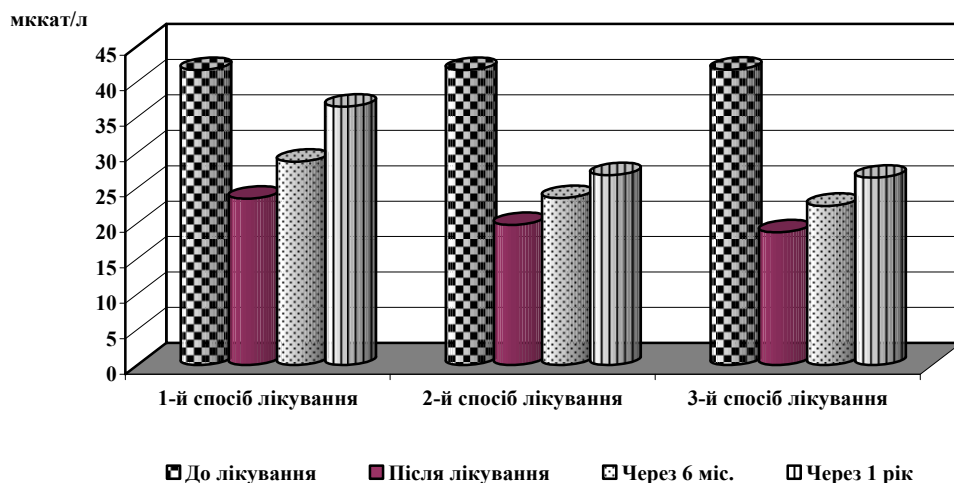


Рис. 2. Динаміка зміни рівня уреаз ротової рідини залежно від способу лікування у дітей з ДГ (II ступінь тяжкості ДЦП)

Але це підвищення носило нетривалий характер, і вже через рік в основній групі дітей з ДГ і СД активність уреаз підвищилася практично до вихідного рівня, тобто була достовірно вище, ніж у здорових дітей ($p < 0,05$) (рис.3).

Таким чином, проведення лікувальних заходів за допомогою розроблених нами методів перешкоджає розвитку патогенної мікрофлори в

порожнині рота, про що свідчать низькі показники активності уреаз в ротовій рідині всіх обстежуваних дітей при лікуванні ГХКГ на тлі ДЦП. У той же час спостереження свідчать, що для здобуття стабільного результату край необхідно враховувати ступінь порушення неврологічного статусу при виборі методу лікування.

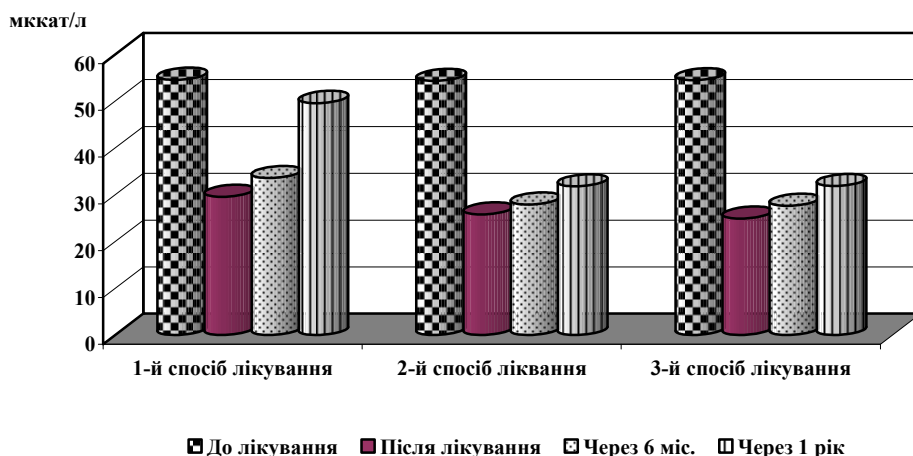


Рис. 3. Динаміка зміни рівня уреаз ротової рідини залежно від способу лікування у дітей з СД (III ступінь тяжкості ДЦП)

У дітей у віці 7-8 років з першим ступенем тяжкості неврологічного статусу протягом одного року спостережень показник РМА знизився більш ніж на 30%. Причому такий результат встановлений при лікуванні лише методом БРС. Така ж тенденція встановлена і в інших вікових групах цих дітей: у 9-11 і в 12-14 років – індекс РМА знизився на 38% – 41% залежно від вибраного методу лікування (БРС або БРС у поєднанні з "ДВУС" і "Кальцеміном"). Зміни показників індексу, що вивчається, у дітей з ГХКГ і другим ступенем тяжкості ДЦП були дещо іншими. Так, у віці 7-8 років індекс РМА при

лікуванні методом БРС знизився всього лише на 10% і на 25% – 27,5% при лікуванні іншими способами.

У дітей 9-11 років значення індексу залежно від способу лікування знизилося від 10% до 26%. Подібні зміни показників РМА відмічені і у дітей у віці 12-14 років. Так, залежно від способу лікування вони знижували індекс від 9% до 26%. При цьому звертає на себе увагу той факт, що при лікуванні методом БРС зниження показників індексу РМА мало лише тенденцію до нормалізації у всіх вікових групах ($p > 0,05$) (рис. 4).

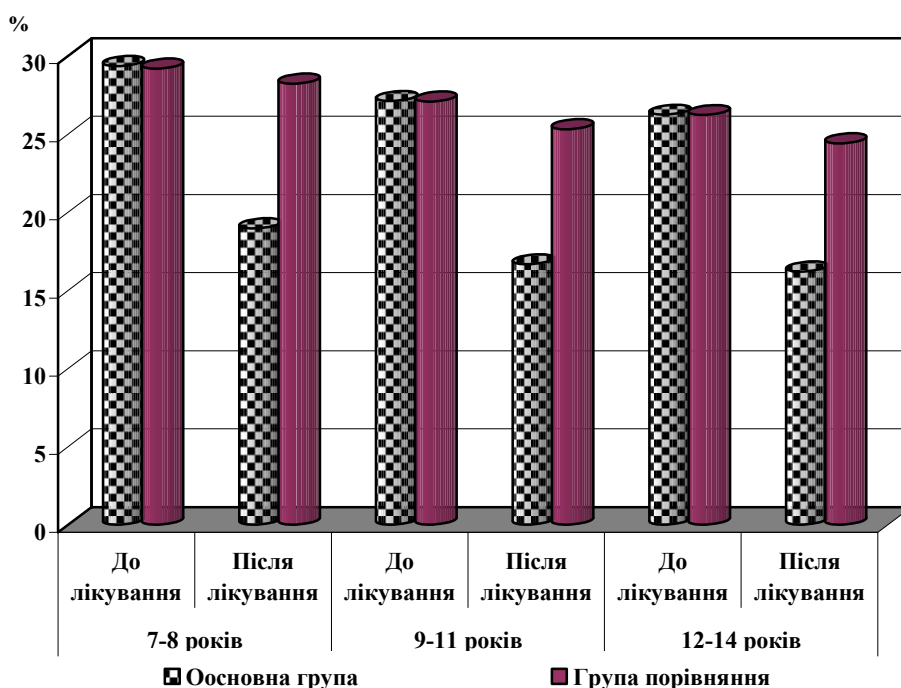


Рис. 4. Динаміка зміни показників індексу РМА у дітей з легким ступенем тяжкості ДЦП

Стабільне зниження даного індексу встановлене і у дітей з ГХКГ і третьою мірою тягаря неврологічного статусу. Проте зміни показників цього індексу істотно відрізняються від таких у дітей з легшими клінічними проявами основного захворювання – ДЦП.

Так, у віці 7-8 років цифрові дані індексу РМА знизилися на – 11%, 18% і 20% залежно від способу лікування, а в 9-11 і 12-14 років вони зменшилися в середньому на 20% – 44%. Таке істотне зниження індексу РМА у дітей з найтяжчим неврологічним статусом можна пояснити, на наш погляд, високими вихідними значеннями. При цьому достовірні відмінності

отриманих даних в основних групах від груп порівняння спостерігалися і через рік.

Але в той же час у групах порівняння зміни показників індексу, що вивчається, були недостовірні за весь період спостережень ($p > 0,05$) (рис. 5).

Таким чином, отримані результати зниження цифрових значень індексу РМА у дітей 7 – 14 років з ГХКГ і різним ступенем тяжкості неврологічного статусу свідчать про досить високий протизапальний ефект розроблених способів лікування. При цьому слід зазначити, що результат терапії ГХКГ безпосередньо залежить від тяжкості основного захворювання – ДЦП.

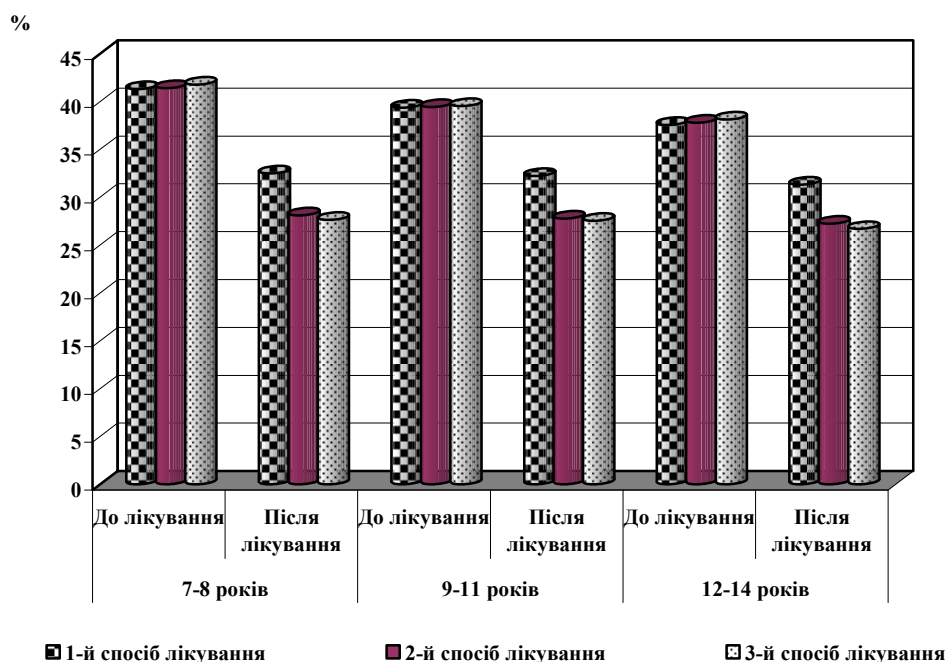


Рис. 5. Динаміка зміни показників індексу РМА у дітей з ДГ (II ступінь тяжкості ДЦП)

Тому при лікуванні дітей з першим ступенем тяжкості неврологічного статусу достатньо використання методу БРС у всіх вікових групах. Проте у дітей з другим і третім ступенем ДЦП метод БРС необхідно застосовувати лише в ком-

плексі з ДВУС і “Кальцеїном”. Причому проти- запальний ефект, отриманий після лікування дітей з найтяжчим ступенем ДЦП, не залежить від віку дитини, а лише від вибраного способу лікування.

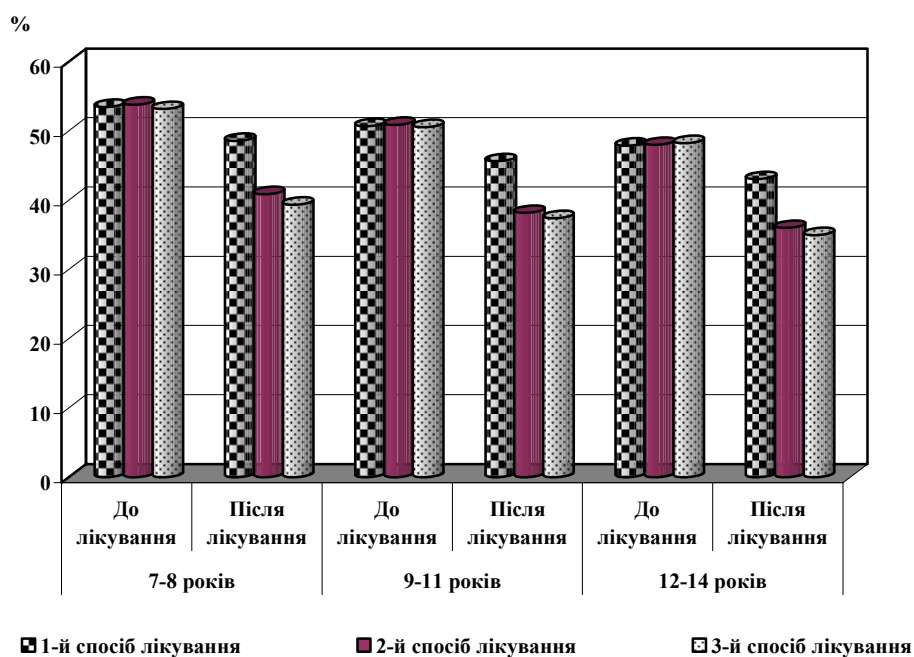


Рис. 6. Динаміка зміни показників індексу РМА у дітей з ДГ (III ступінь тяжкості ДЦП)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аболмасов Н.Н. Профилактика и лечение заболеваний пародонта – необходим системный подход / Н.Н. Аболмасов, В.Р. Шашмурина, И.А. Адаева // Рос. стоматол. журнал-2002.-№1.-С. 41-42.
2. Белоклицкая Г.Ф. Клинические методы обследования больных с заболеваниями тканей пародонта / Г.Ф. Белоклицкая // Дентальные технологии. – 2003.- №5 (13). – С.15-18.
3. Васина С.А. Стоматологическая заболеваемость среди школьников в различных административных округах г.Москвы / А.В. Цимбалистов, Н.С. Робакидзе // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2001. – № 1. – С. 9-13.
4. Виноградова Т.Ф. Заболевания пародонта и слизистой оболочки полости рта у детей / Т.Ф. Виноградова, О.П. Максимова, Э.М. Мельниченко - М.: Медицина, 1983.-208 с.
5. Каладзе Н.Н. Факторы риска нарушения структурно-функционального состояния костной ткани у детей, больных детским церебральным параличом / Н.Н. Каладзе, А.В. Чумак. // Таврический медицинко-биологический вестник. – 2006. – Т.9, №2. – С.53-61.
6. Корчагина В.В. Состояние полости рта у детей с пороками ЦНС и опорно-двигательного аппарата врожденного и наследственного характера (ДЦП, спинномозговыми грыжами, миопатиями) / В.В. Корчагина, С.В. Дьякова, Е.Т. Лильин //Стоматология. - 1996.- №6.-С.39-44.
7. Лобода В.Ф. Роль перинатальных факторів у виникненні уражень нервової системи у новонароджених / В.Ф. Лобода, Г.А. Павлишин, М.Н.Свірська // Укр. вісник психоневрології. – 1995. – Т.317, №3. – С. 106 – 107.
8. Петрушанко Т.О. Епідеміологія захворювань пародонту у осіб молодого віку // Укр. мед. альманах. – 2000. – Т. 3, № 2. – С. 204-207.
9. Плужникова М.М. Изучение взаимосвязи воспалительных заболеваний пародонта и основных показателей качества жизни человека: автореф. дис. на соискание учен. степени ... канд. мед. наук: 14.00.21. С.-Петербург, гос. мед. ун-т им. И.Н.Павлова / М.М. Плужникова. – СПб., 2002. – 17с.
10. Стан імунітету при гінгівіті у дітей, які мають захворювання органів травлення / Л.О. Хоменко, І.М. Голубєва, М.М. Васюкова [та ін.] // Новини стоматології. – 2008. – № 1. – С.96-98.
11. Ткаченко С.К. Вплив перинатальної патології на розвиток плода та новонародженого / С.К. Ткаченко. – К.: Здоров'я, 1997. – С. 190 -195.



УДК 616.24 - 007.272 - 036.1:613.84

*Т.О. Перцева,
К.Ю. Гашинова,
Ю.І. Віклієнко*

**РІВЕНЬ α 1-АНТИТРИПСИНУ (ААТ) У
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ (ХОЗЛ)**

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

Ключові слова: *хронічне
обструктивне захворювання
легень, α 1-антитрипсин,
тютюнопаління*
Key words: *chronic obstructive
pulmonary diseases, α 1-antitrypsin,
smoking*

Резюме. *ХОЗЛ входить в групу наиболее значимых хронических патологических состояний как по распространенности, так и по последствиям для общества. В патогенезе ХОЗЛ значительную роль играет протеазно-антипротеазный дисбаланс. ААТ является одним из наиболее важных сывороточных ингибиторов протеаз. В работе изучался уровень ААТ у больных ХОЗЛ по сравнению со здоровыми лицами и в зависимости от стадии и времени начала заболевания. В ходе исследования установлено, что у более чем 30% больных ХОЗЛ уровень сывороточного ААТ находился на нижней границе нормальных значений и достоверно отличался от показателей здоровых людей. Наблюдалась тенденция снижения уровня ААТ в сыворотке крови при более тяжелых стадиях ХОЗЛ. У больных ХОЗЛ с низким уровнем ААТ установлена значимая положительная достоверная связь между уровнем сывороточного ААТ и возрастом начала ХОЗЛ.*

Summary. COPD is one of the most burdened chronic diseases both due to high prevalence and severe consequences. Dysbalance in proteinase-antiproteinase system plays significant role in COPD pathophysiology. AAT is an important serpine. In this study AAT level was studied in dependence with COPD stage and time of disease onset in comparison with healthy people. We established that more than 30% patients with COPD have borderline low serum AAT level. It was significantly different from the healthy people. There was a tendency for decreasing of serum AAT in patient with severe and very severe stage of COPD. We found significant positive correlation between AAT level and time of COPD onset.

На сьогоднішній день ХОЗЛ входить до групи найбільш значущих хронічних патологічних станів як за розповсюдженістю, так і за наслідками для сучасного суспільства. В роботі Murray u Lopez (1997), що стала вже класичною, був складений прогноз, згідно з яким до 2020 р. ХОЗЛ не тільки буде однією з найрозповсюдженіших хвороб людини, але й увійде у число лідируючих чинників смерті [15].

Сучасна концепція патогенезу ХОЗЛ припускає, що, крім ураження бронхів та бронхіол, при цьому захворюванні виникає деструкція легеневої паренхіми (емфізема) та змінення у легеневому судинному руслі [1].

Майже півсторіччя провідною гіпотезою виникнення емфіземи вважається теорія протеазно-антипротеазного дисбалансу, яка вперше була запропонована у 1963 році [14].

ААТ є одним з найбільш важливих сироваткових інгібіторів протеаз – серпінів (*serine protease inhibitors*) [3, 16]. Молекула ААТ являє собою глікопротеїн з масою 52 кД, що складається з 394 амінокислот та 3 бокових гідрокарбонатних ланцюгів. [7]. У нормі гепатоцити синтезують 34 мг/кг ААТ на добу. Однак 60% ферменту залишається в міжклітинному просторі, й лише 40% його потрапляє в сироватку крові [2].

Основною фізіологічною мішенню ААТ є нейтрофільна еластаза [1]. Крім того, ААТ інактивує трипсин, калікреїн та катепсину. ААТ також інгібує α 1-дефензини нейтрофілів, інтерлейкін-8 та лейкотриєн В4, які є потужними атрактантами нейтрофілів у вогнищі запалення [8]. Ще однією функцією ААТ є регуляція значущого компонента ініціювання апоптозу – адгезії нейтрофільної еластази фосфатидилсеринових рецепторів мембрани нейтрофілів. Тому ААТ відіграє важливу роль у виборі шляху розриву запалення.

Крім зазначених властивостей, ААТ є потужним антиоксидантом завдяки дев'яти метіоніновим радикалам [6, 8].

Відповідно до даних літератури, ААТ має здатність гальмувати реплікацію та зменшувати

вірулентність патогенних мікроорганізмів [6, 8].

Таким чином, базуючись на даних, що наведені вище, можна припустити, що ААТ є універсальною протизапальною природною речовиною широкого спектру дії, а його дефіцит значною мірою впливає на темпи прогресування та інтенсивність не тільки запальних, але й деструктивних процесів у легенях, особливо при ХОЗЛ.

Дефіцит ААТ може бути уродженим. Цей патологічний стан є найчастішим захворюванням дихальних шляхів у дорослих, що генетично детерміноване [2]. Достовірно встановлено, що важка недостатність ААТ у сироватці крові і тканинах зумовлена спадкуванням двох алелей, що несуть ген інгібіторів протеаз (Pi), котрий локалізовано в хромосомному сегменті14q31-32.3 [7].

За даними гіпотетичних розрахунків, принаймні три мільйони осіб у світі мають комбінацію алелей, які асоціюються з вираженою недостатністю ААТ [16]. Однак розповсюдженість спадкового дефіциту ААТ значно коливається в різних країнах за даними різних авторів [2, 9, 13, 16]. Це зумовлено не тільки неоднаковою частотою патогенних алелей серед населення різних місць, але й значною мірою – гіподіагностикою даного патологічного стану. Так, оскільки емфізема при ХОЗЛ та при уродженому дефіциті ААТ зумовлюється схожими біохімічними процесами, однією з «цільових груп», що потребують визначення рівня ААТ, є хворі на ХОЗЛ. За даними різних авторів, спадковий дефіцит ААТ зустрічається у 1-2% даної категорії пацієнтів [2, 7, 10, 12]. У комбінації з тютюнопалінням цей фактор ризику значною мірою може впливати на перебіг та прогноз захворювання.

Тому зрозуміло, чому, за даними офіційного звіту Європейського респіраторного та Американського торакального товариств з діагностики і лікування дефіциту ААТ, усі хворі, що мають симптоми ХОЗЛ, а також індивідууми без вираженої симптоматики, але з персистуючою брон-

хообструкцією та факторами ризику (паління, вплив промислових поллютантів тощо) в об'язковому порядку повинні тестуватися для визначення рівня ААТ (рівень рекомендацій А) [7].

У той же час у сучасній літературі відомості щодо змінення рівня ААТ у залежності від стадії ХОЗЛ дуже нечисленні. В деяких роботах визначається, що за умов хронічного запального процесу посилення бронхіальної обструкції у хворих на ХОЗЛ супроводжується зниженням власних протеолітичних та підвищенням антипротеолітичних властивостей мокротиння [4]. Але нам не зустрілось даних, що однозначно б визначали динаміку рівня ААТ у сироватці крові в залежності від стадії захворювання.

До сьогоднішнього дня дефіцит ААТ залишається дуже погано діагностованим станом. Так, вважається, що на сьогодні знижений рівень ААТ діагностований лише у 4-4,5% тих, хто страждає від ХОЗЛ та емфіземи [3]. Цей факт негативно впливає на час початку активної терапії. Існуюча тенденція до гіподіагностики дефіциту ААТ може впливати на погіршення перебігу та прогнозу при ХОЗЛ. Все зазначене вище зумовило актуальність проведення даної роботи.

Метою дослідження було визначення рівня ААТ у сироватці крові у хворих на ХОЗЛ та вивчення впливу цього показника на клінічний перебіг захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 27 хворих на ХОЗЛ (II-IV стадії) у фазу ремісії та 20 здорових осіб, що склали групу контролю. Діагноз та стадія ХОЗЛ визначались

відповідно до критеріїв GOLD (2009) і Наказу МОЗ України № 128 (2007 р.)[5, 11].

Із дослідження були виключені пацієнти з гострою запальною та інфекційною патологією та хворобами системи травлення. Всі хворі отримували стандартну терапію відповідно до стадії ХОЗЛ.

Усім обстеженим проводилось вивчення функції зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою спірографа MasterLab (Jaeger, Німеччина) і тест на зворотність бронхіальної обструкції з β_2 -агоністом короткої дії сальбутамолом. Аналізувався постбронходилатаційний рівень об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), форсована життєва ємність легенів (ФЖЕЛ), індекс Тіффно (ОФВ1/ФЖЕЛ).

Досліджувався стаж захворювання та вік початку ХОЗЛ. Усім хворим визначався статус паління і його стаж у пачко-роках.

Рівень ААТ вимірювався за допомогою методу кінетичної імунотурбодиметрії з використанням аналізатору Cobas 6000 (с 501 модуль) і тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія). Нормальними значеннями вважались ті, що знаходились у діапазоні 150-350 мг/дл [2, 16].

Одержані дані оброблювалися стандартними методами оцінки варіаційних рядів. Достовірність відмінностей між вибірками проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеристики груп обстежених наведені у таблиці 1. Аналіз отриманих результатів показав, що група хворих на ХОЗЛ була порівнянна зі здоровими за віком, статевим складом та наявністю і стажем паління.

Таблиця 1

Загальна характеристика обстежених осіб

Групи порівняння	%	Вік (M±m, років)	Стаж паління (M±m, років)	ОФВ1 (M±m, % до належних значень)
ХОЗЛ (n=27)	100	58,11±7,8	40,25±28,44	53,31±15,51
чоловіки (n=23)	85,2	57,5±7,7	44,57±18,00	50,17±13,22
жінки (n=4)	14,8	60,7±7,5	13,37±9,53	62,86±14,38
Здорові (n=20)	100	57,4±14,3	37,55±16,73	97,21±11,83
чоловіки (n=18)	90,0	53,2±8,3	40,57±12,92	96,92±10,75
жінки (n=2)	10,0	58,6±3,0	22,54±11,23	99,34±11,27

Як видно з рисунку 1, середній рівень ААТ у сироватці крові хворих на ХОЗЛ дорівнював $189,44 \pm 53,85$ мг/дл і мав тенденцію до зниження

в порівнянні зі здоровими особами ($289,06 \pm 34,12$ мг/дл), але ця різниця не була вірогідною ($p > 0,05$).

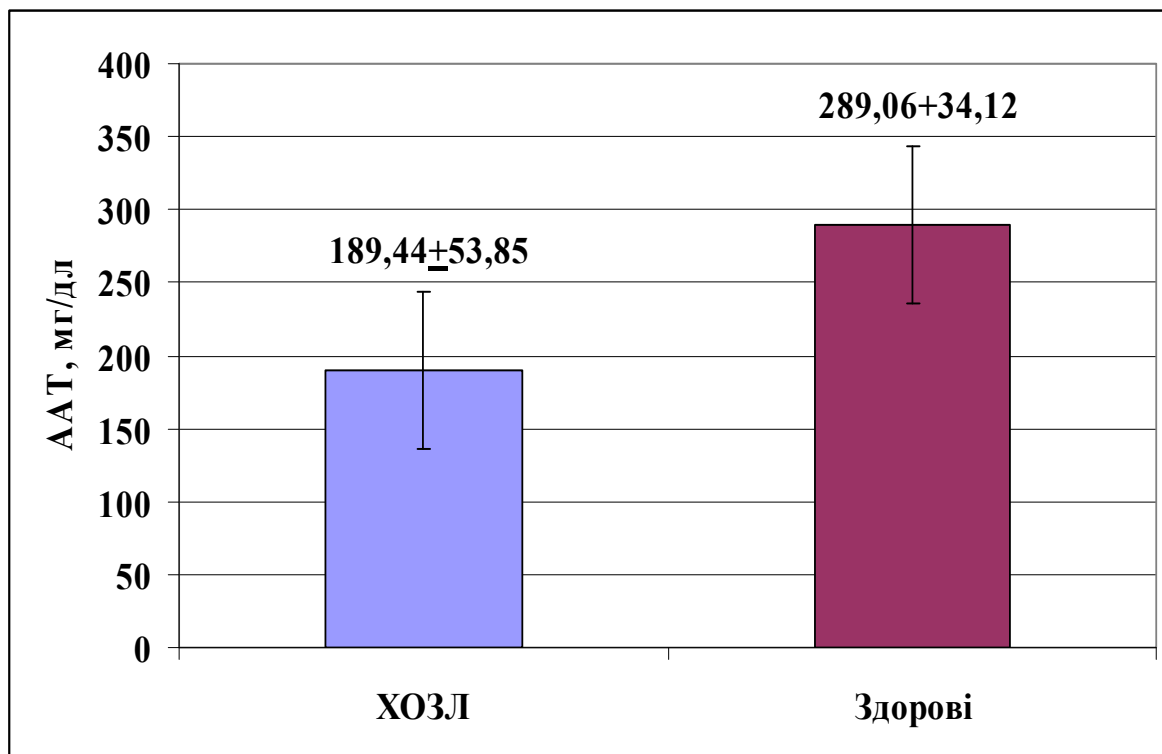


Рис. 1. Середній рівень ААТ сироватки крові у хворих на ХОЗЛ та здорових осіб

На наступному етапі визначався рівень ААТ у хворих на ХОЗЛ з різною тяжкістю перебігу (табл. 2). Групи, що були виділені в залежності від стадії захворювання, суттєво не відрізнялись за віком, статевим складом, тривалістю хвороби та стажем паління ($p > 0,05$ для всіх показників). Нами було встановлено, що у пацієнтів із ХОЗЛ

спостерігалась тенденція до зниження сироваткового рівня ААТ по мірі посилення тяжкості захворювання, хоча така кореляція не була достатньою вірогідною (рис. 2). При цьому цікаво зазначити, що коливання між показниками ААТ у межах кожної групи зменшувалось по мірі прогресування ХОЗЛ.

Таблиця 2

Рівень ААТ у сироватці крові в залежності від стадії ХОЗЛ

Групи порівняння	ХОЗЛ 2 (n=14)	ХОЗЛ 3 (n=8)	ХОЗЛ 4 (n=5)	Здорові (n=20)
ААТ, мг/дл	$205,82 \pm 60,63$	$186,29 \pm 42,61$	$150,54 \pm 28,75^*$	$289,06 \pm 34,12$

Примітка. * – $p < 0,05$

Важливо відзначити, що у хворих на ХОЗЛ четвертої стадії рівень сироваткового ААТ був

значно нижчим, ніж у здорових осіб ($p = 0,005$), і становив $150,54 \pm 28,75$ мг/дл.

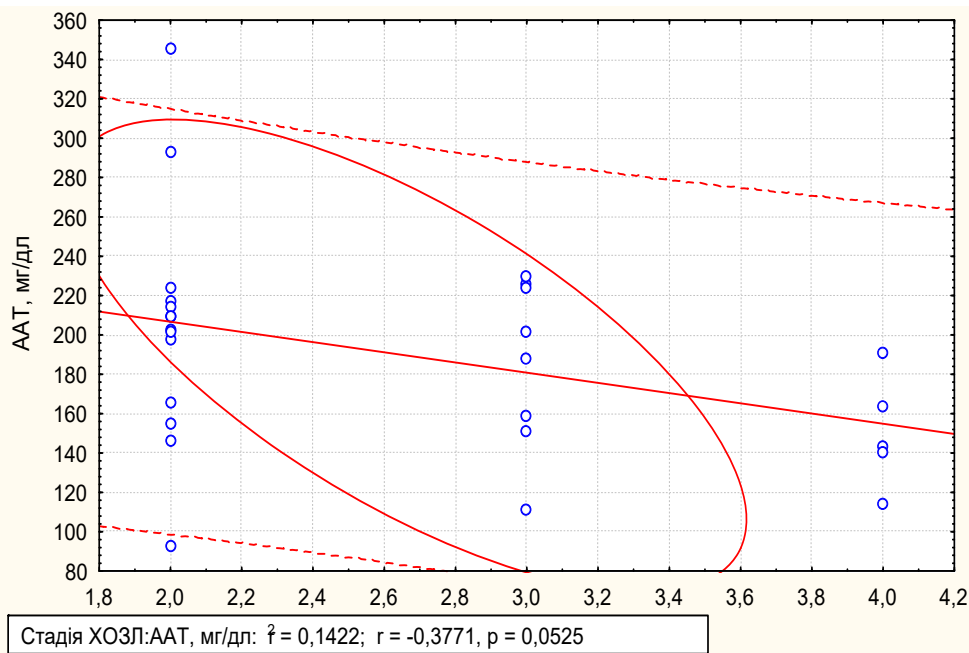


Рис. 2. Залежність рівня сироваткового ААТ від стадії ХОЗЛ

У ході дослідження нами було встановлено, що у 9 (33%) із 27 хворих на ХОЗЛ рівень ААТ сироватки крові був нижчим, ніж 160 мг/дл, тобто або знаходився на нижній межі нормальних значень (3 особи – 11% хворих), або був нижчим, ніж 150 мг/дл (6 осіб, 22% хворих).

У той же самий час у групі контролю найнижчий показник рівня ААТ становив 174, 46 мг/дл.

Нам здалося доцільним вивчити окремо характеристики хворих на ХОЗЛ, які мали низький рівень сироваткового ААТ, та тих, хто мав його нормальні значення. Детальна характеристика груп порівняння наведена в таблиці 3. Як видно з таблиці 3, більшість хворих групи з низьким

рівнем ААТ становили пацієнти третьої та четвертої стадій ХОЗЛ, у той час як у групі порівняння найбільш репрезентативною була група хворих на ХОЗЛ 2. У групі з низьким рівнем ААТ були зареєстровані менші показники ФВД, більш ранній вік початку захворювання та більший стаж паління. Але всі ці показники відрізнялись невірогідно від групи порівняння. Тим не менш, при проведенні кореляційного аналізу був встановлений значущий позитивний достовірний зв'язок між рівнем сироваткового ААТ та віком початку ХОЗЛ (рис. 3).

Отримані результати дозволили зробити ряд висновків.

Таблиця 3

Порівняльна характеристика хворих на ХОЗЛ із нормальним та низьким рівнем ААТ

Показники	ААТ < 160 мг/дл (n=9)	ААТ > 160 мг/дл (n=18)
Вік (M±m), роки	56,0±6,8	59,16±8,1
ХОЗЛ 2, n (%)	2 (22,2)	10 (55,6)
ХОЗЛ 3 n (%)	4 (44,5)	6 (33,3)
ХОЗЛ 4, n (%)	3 (33,3)	2 (11,1)
ААТ, (M±m) мг/дл	134,72±23,18	216,80±42,48
ОФВ1, (M±m) % від належних	48,23±18,23	55,85±14,3
Вік початку захворювання (M±m), роки	43,44±8,27	50,55±7,52
Стаж захворювання (M±m), роки	12,55±6,36	8,61±5,08
Стаж паління (M±m), пачко/рік	56,66±26,27	31,72±18,11

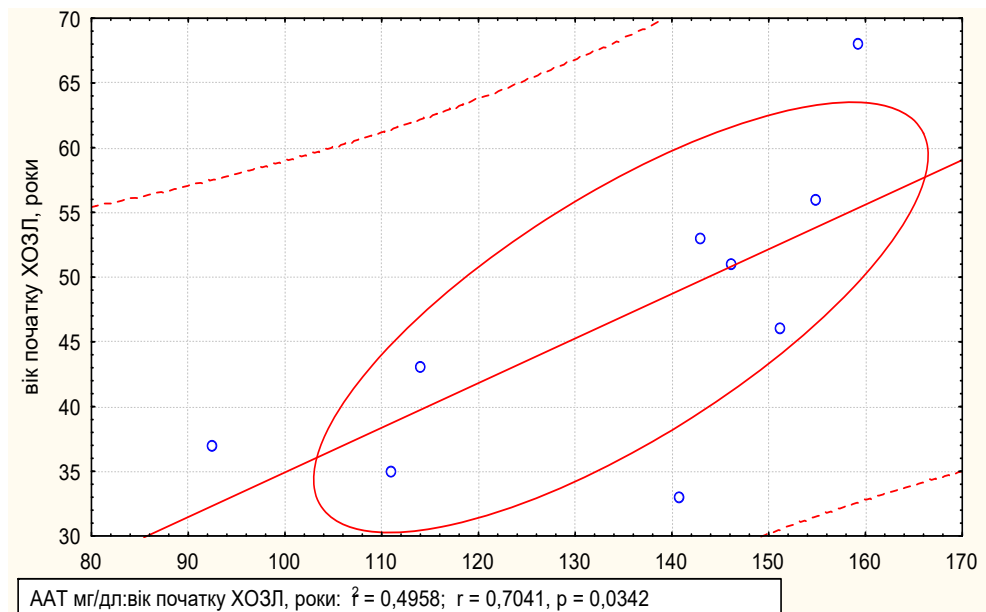


Рис. 3. Кореляція між сироватковим ААТ та віком початку ХОЗЛ у групі з низьким рівнем ААТ

ВИСНОВКИ

1. У більш ніж 30% хворих на ХОЗЛ рівень сироваткового ААТ знаходиться на нижній межі нормальних значень і достовірно відрізняється від показників здорових людей.
2. Спостерігається тенденція щодо зниження рівня ААТ у сироватці крові при більш тяжких стадіях ХОЗЛ.
3. У хворих на ХОЗЛ із низьким рівнем ААТ встановлений значущий позитивний достовірний

зв'язок між рівнем сироваткового ААТ та віком початку ХОЗЛ.

4. Як можна більш рання діагностика дефіциту ААТ надасть змогу своєчасно запровадити заходи для відмови від паління і профілактики загострень, а також дозволить рекомендувати сімейні обстеження для ранньої діагностики ХОЗЛ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аверьянов А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / А.В. Аверьянов // Цитокины и воспаление. – 2007. – №4. – С.3-8.
2. Видаль Р. Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом α 1-антитрипсина Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии / Р. Видаль, И. Бланко, Ф. Касас [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 14-28.
3. Моногарова Н.Е. Недостаточность альфа-1-антитрипсина / Н.Е. Моногарова, Т.В. Мороз, А.А. Мишаев // Новости медицины и фармации. – 2009. – №304. – С.12-73.
4. Перцева Т.А. Оценка состояния мукоцилиарного клиренса у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием лёгких / Т.А. Перцева, Е.А. Лихолат, Е.В. Гуржий // Укр. пульмонолог. журнал. – 2007. – №3. – С. 16-18.
5. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія": наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. – Київ, 2007. – 146.
6. Alpha-1-antitrypsin and fibromyalgia: new data in favour of the inflammatory hypothesis of fibromyalgia/ I.E. Blanco, de Serres F.J., E. Fernández_Bustillo [et al.] // Medical Hypotheses. – 2005. – Vol. 64. – P. 759-769.
7. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 168. – P. 818-900.
8. Brantly M. Alpha_1_antitrypsin: not just an antiprotease. Extending the half life of a natural anti-inflammatory molecule by conjugation with polyethylene glycol / M. Brantly // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2002. – Vol. 27. – P. 652-654.
9. Déficit de alfa-1-antitripsina en España (variantes deficientes PiS y PiZ): prevalencia estimada y número de sujetos deficientes calculados para cada fenotipo / I.Blanco, F.J. De Serres, E. Fernández-Bustillo [et al.] // Med. Clin. Barc. – 2004. – Vol. 123. – P. 761-765.
10. DeMeo, DL Alpha1-antitrypsin deficiency. 2. Genetic aspects of alpha1-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk/ D.L. DeMeo, E.K. Silverman // Thorax. – 2004. – Vol. 59. – P. 259-264.

11. 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 [Електронний ресурс] // GOLD website <http://www.goldcopd.com/>.

12. Harold A. Protease Injury in the Development of COPD : Thomas A. Neff Lecture / A. Harold Jr. Chapman, Guo-Ping Shi // Chest. – 2000. – Vol.117. – P. 295S-299S.

13. Hay J.W. Cost-effectiveness of alpha-1 antitrypsin replacement therapy in treatment of congenital chronic obstructive pulmonary disease / J.W. Hay, E.D. Robin // Am. J. Public Health. – 1991. – Vol.81, N 4. – p.427-433.

14. Laurell C. The electrophoretic α -1-globulin pattern of serum in α -1 antitrypsin deficiency / C-B Laurell, S. Eriksson // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1963. – Vol.15. – P. 132–140.

15. Murray C.J. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study / C.J. Murray, A.D. Lopez / Lancet. – 1997. – Vol. 349, N 9064. – P.1498-1504.

16. Stoller J. Clinical manifestations, diagnosis, and natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency / J.K. Stoller, P.J. Barnes, H. Hollingsworth [Електронний ресурс] // uptodate website <http://www.uptodate.com/contents/topic.do?topicKey=PULM/1464#>.



УДК 614.76:504.43:665.633

**С.С. Гаркавий,
С.Т. Омельчук,
Т.С. Брюзгіна**

ВИВЧЕННЯ ПОВЕДІНКИ МЕТИЛ ТРЕТ- БУТИЛОВОГО ЕФІРУ (МТБЕ) У СИСТЕМІ «ГРУНТ-ГРУНТОВІ ВОДИ» ЯК ЕТАП ВСТАНОВЛЕННЯ ЙОГО ГІГІЄНИЧНОГО НОРМАТИВУ В ГРУНТІ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
кафедра гігієни та екології
м. Київ

Ключові слова: метил трет-
бутиловий ефір (МТБЕ), ґрунт,
ґрунтові води, забруднення,
міграція

Key words: methyl tret-butyl ether
(MTBE), soil, ground water,
pollution, migration

Резюме. Аварійні витекання из підземних хранилищ бензину, що містять МТБЕ, в ґрунт представляють серйозну загрозу забруднення підземних і поверхневих джерел водопостачання населення. В Україні на сьогоднішній день відсутні нормативно-методическі документи, які регламентували б вміст МТБЕ в ґрунті, а також в питтєвій воді. Попытка визначити максимально допустимий рівень МТБЕ в ґрунті за допомогою параметра водно-міграційної швидкості в умовах лабораторного експерименту нами була прийнята вперше. Вивчення міграції МТБЕ по профілю ґрунту показало, що при вмісті ефіру в ґрунті на рівні 0,07 мг/кг його концентрація в ґрунтових водах, розташованих нижче 1 метра від поверхні землі, не перевищує 0,03 мг/л, то є рекомендовану для питтєвої води.

Summary. Emergency releases of fuel containing MTBE as result of leakages from underground storage tanks cause serious danger of contamination for ground waters. Presently, in Ukraine there are no regulatory documents governing maximum allowable MTBE concentrations in soil and drinking water. In this study the first attempt to determine the maximum allowable concentration of MTBE in soil by analyzing water-migration parameter of hazard in laboratory experiment was made. It has been found that if MTBE concentration in the soil does not exceed 0,07 mg/kg, its concentration in ground waters, located below 1 meter from the surface is expected to be less than 0,03 mg/l.

За останні роки значно зросло антропогенне навантаження на оточуюче природне середовище. Процеси забруднення та деградації природних екосистем, зокрема ґрунту та ґрунтових вод, різноманітними токсичними речовинами як неорганічного, так і органічного походження стають загрозливими для здоров'я та життя людини. Серед органічних забруднювачів ґрунту та ґрунтових вод важливе місце посідають продукти нафтопереробної промисловості, зокрема бензин та його присадки – оксигенатори бензину (ОБ) [3]. До останніх належить метил трет-бутиловий ефір (2-метил-2-метоксипропан, МТБЕ), що є одним із важливих компонентів сучасного бензину, застосування якого активно розпочалося у 1970-х роках замість токсичних сполук свинцю [3]. Останні 15 років МТБЕ використовувався в особливо високих концентраціях (до 15% від об'єму бензину) для зменшення концентрації парникових газів, зокрема оксиду вуглецю, вуглеводнів та інших токсичних забруднювачів повітря. В залежності від номі-

нального складу бензину, додавання до нього МТБЕ дозволяє підвищити октанове число пального від 115-135 (у лабораторних умовах) до 98-120 (у реальних умовах). Крім того, МТБЕ знижує тиск насиченої пари (пружність пари бензину за Рейдом), завдяки чому зменшується її викид в атмосферу під час заправки автомобіля [5].

Разом з тим, МТБЕ є добре розчинною у воді сполукою [12], утворює з нею азеотропні суміші та впливає на її органолептичні властивості - надає воді неприємного запаху та присмаку. Потрапляючи у підземний простір, МТБЕ швидко мігрує по профілю ґрунту до водоносних горизонтів, тому витікання бензину з підземних бензосховищ несе приховану небезпеку забруднення поверхневих та підземних вод, ґрунтів та осаду. Описані випадки виявлення МТБЕ у ґрунтових водах, колодязній воді та поверхневих водах, що поблизу берегових смуг [6, 8, 10]. Сьогодні МТБЕ викликає занепокоєння стосовно впливу на здоров'я людини – дія його великих

концентрацій спричиняє подразнення слизових оболонок ока, носа та горла, головний біль, нудоту, запаморочення та порушення свідомості і може чинити канцерогенну дію [7, 9].

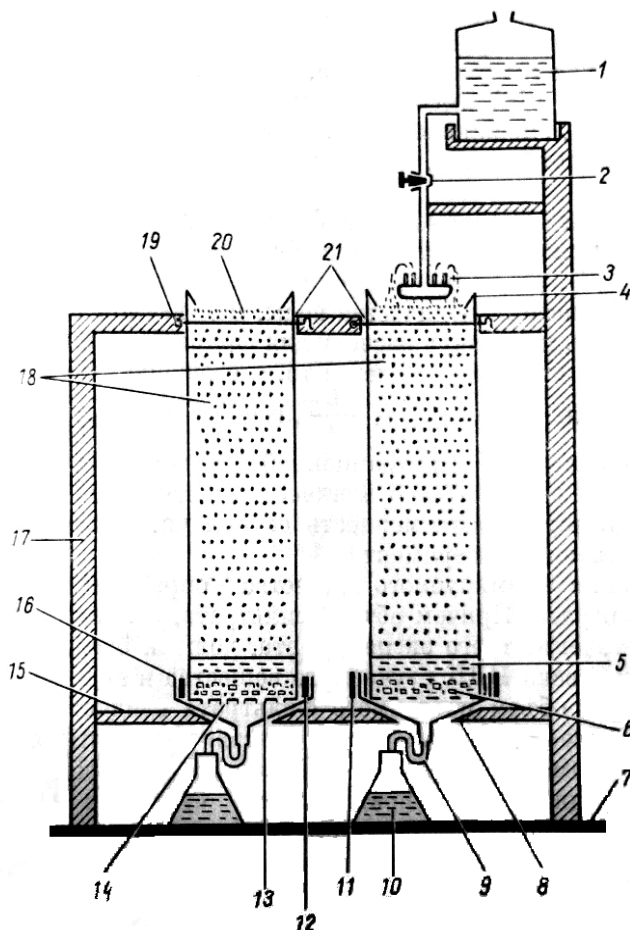
В Україні споживання МТБЕ сягає приблизно 200 тис. тон на рік [1], що чинить загрозу забруднення екзогенною хімічною речовиною (ЕХР) об'єктів довкілля, насамперед джерел водопостачання населення. Оскільки ефір є недостатньо добре вивченою хімічною сполукою, дослідження процесів міграції МТБЕ із ґрунту в суміжні середовища, зокрема в ґрунтові води, є важливим етапом у нормуванні даної речовини в ґрунті.

Метою даної роботи було дослідження процесів міграції МТБЕ із ґрунту в ґрунтові води для

встановлення його міграційно-водного показника шкідливості.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводилось у лабораторному гігієнічному експерименті з використанням модельних фільтраційних установок конструкції Гончарука Є.Г., у яких забезпечувались умови вільної фільтрації рідини та імітувались природні умови потрапляння МТБЕ до ґрунту та його міграції до ґрунтових вод. В експерименті було підготовлено 4 фільтраційні колонки (рис. 1), які наповнили кар'єрним піском. Останній володіє найнижчою сорбційною здатністю, що відповідає модельному ґрунтовому еталону №1 (МГЕ №1) [14].



1. Витратний бак.
2. Дозатор.
3. Розподільчий пристрій.
4. Обмежувач затікання води по стінках.
5. Шар великозернистого піску.
6. Жерстяна лійка.
7. Основа штативу.
8. «Ложе» для основи колонки.
9. Водяний затвор.
10. Приймна колба для збору фільтрату.
11. Пояс затискувача.
12. Шар цементу.
13. Шар гравію.
14. Бронзова сітка.
15. Нижня планка штативу.
16. Лійка Бюхнера.
17. Стояки штативу.
18. Фільтрувальний шар МГЕ №1.
19. Гачки для кріплення верхньої частини колонок.
20. Поверхневий шар, куди вносили МТБЕ.
21. Вирази в штативах для кріплення колонок.

Рис.1. Фільтраційна колонка

Для постійного зволоження МГЕ шляхом імітації атмосферних опадів над колонками були облаштовані резервуари води із дозатором, яким регулювалась кількість води, що подавалась на установку. Цю кількість розраховували, вихо-

дячи з максимальної середньорічної кількості опадів, що випадає на території України та становить 1000мм або 1м^3 на 1м^2 поверхні суші. Оскільки площа зрошеної поверхні колонки становить $0,09\text{м}^2$, необхідна кількість води стано-

вила $0,09\text{м}^3$, або 90л води на рік. З метою створення екстремальних умов ми припустили, що річні опади випадають за один місяць, тому об'єм води, що подавалась на колонку, склав 90 л/30 днів, або 3 л на добу, а отже, 4,2 мл, або 84 краплі на хвилину. Робочі розчини готувались шляхом розведення чистого (99,9%) МТБЕ (Lab-Scan. Analyticalsciences. Poland) дистильованою водою. Враховуючи наше пілотне дослідження [4], були створені наступні робочі концентрації МТБЕ: 0,015 мг/л; 0,07 мг/л; 0,15 мг/л та 15 мг/л. Розчин МТБЕ вносився до колонки одноразово, імітуючи аварійне витікання ефіру. Отриманий фільтрат досліджувався на вміст МТБЕ методом газової хроматографії у динаміці до моменту зниження ефіру нижче рівня чутливості детектора. Розпочинаючи з другої доби експерименту, кожного дня з колонок методом «конверту» за допомогою буру Некрасова відбирали проби ґрунту на глибині 20 см (орний шар) та 50 см, де також досліджували вміст МТБЕ. Математична обробка результатів дослідження виконувалась на персональному комп'ютері із використанням пакету *Excel* із набором статистичних програм.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При нормуванні будь-якої ЕХР у ґрунті пороговою концентрацією цієї речовини за міграційно-водним показником шкідливості слід вважати ту, при якій її концентрація у фільтраті не перевищить ГДК, встановленої для води [11]. В Україні до сьогодні гранично допустимої концентрації (ГДК) МТБЕ у воді не встановлено. В інших країнах рекомендовані величини максимального рівня МТБЕ у воді, придатній для споживання людиною, коливаються від 5 мкг/л (вторинний максимально допустимий рівень забруднення води за органолептичною ознакою шкідливості у Каліфорнії із 1999 року) [2] до 30 мкг/л (максимально дозволена концентрації МТБЕ у питній воді в Данії) [11].

Результати дослідження показали (табл.1, рис. 1), що при концентрації МТБЕ, створеній у ґрунті на рівні менше 0,07 мг/кг, ефір не виявлявся у фільтраті протягом усього періоду дослідження або його концентрація була нижчою за 0,017 мг/л, тобто нижче чутливості методу дослідження використовуваного газового хроматографа.

Таблиця 1

Рівні міграції МТБЕ в ґрунтові води ($M \pm m$, $n=4$), мг/л

Час спостереження, доба	Концентрація МТБЕ, внесеного в ґрунт, мг/кг			
	0,015	0,07	0,15	15
1	Не визначався	-	-	-
2	-	-	$0,0175 \pm 0,0007$	$0,47 \pm 0,0141$
3	-	$0,018 \pm 0,0012$	$0,044 \pm 0,0016$	$0,94 \pm 0,0228$
4	-	$0,02 \pm 0,0013$	$0,0875 \pm 0,0022$	$1,88 \pm 0,0141$
5	-	$0,021 \pm 0,0015$	$0,09 \pm 0,0022$	$2,35 \pm 0,0163$
6	-	$0,0175 \pm 0,0012$	$0,079 \pm 0,0022$	$2,82 \pm 0,0167$
7	-	-	$0,079 \pm 0,0023$	$2,99 \pm 0,0189$
8	-	-	$0,07 \pm 0,0022$	$2,82 \pm 0,0155$
9	-	-	$0,0525 \pm 0,0015$	$2,35 \pm 0,0141$
10	-	-	$0,044 \pm 0,0011$	$1,88 \pm 0,0167$
11	-	-	$0,035 \pm 0,0017$	$0,94 \pm 0,0127$
12	-	-	$0,0306 \pm 0,0007$	$0,78 \pm 0,0141$
13	-	-	$0,0263 \pm 0,0007$	$0,47 \pm 0,0089$
14	-	-	$0,0175 \pm 0,0005$	$0,32 \pm 0,0079$

При цій же величині МТБЕ в ґрунті (0,07 мг/кг) його концентрація у фільтраті, відібраному з колонки (рис. 1), не перевищила $0,021 \pm 0,0015$ мг/л, що нижче рекомендованих рівнів у воді, встановлених в окремих країнах [2, 11].

Разом з тим, при концентраціях МТБЕ в ґрунті, що були вищими за 0,1 мг/кг, ефір визначався у фільтраті колонок протягом усього експерименту.

Оскільки в Україні ГДК для МТБЕ у воді офіційно не встановлено, ми припускаємо, що вона не може перевищувати 0,03 мг/л. У нашому експерименті ми встановили, що при концен-

трації МТБЕ 0,07 мг/кг у ґрунті та розташуванні ґрунтових вод не ближче за 1 м до поверхні концентрація МТБЕ у такій воді не буде перевищувати 0,03 мг/л.

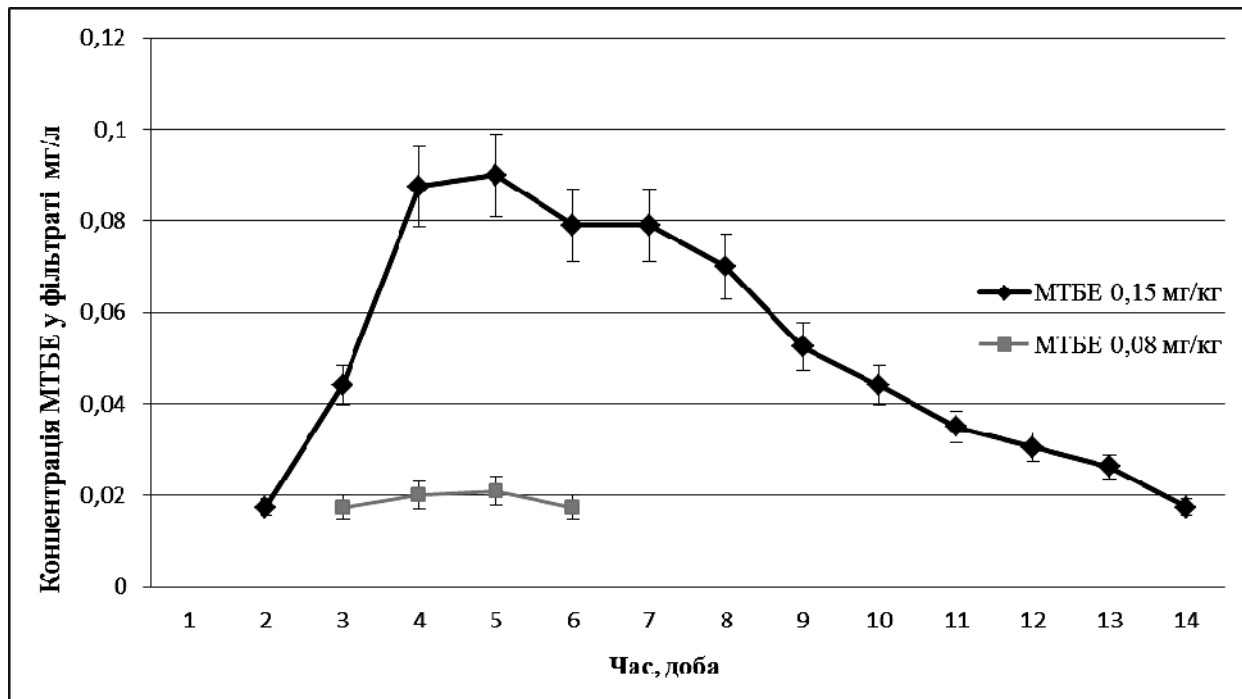


Рис. 2. Рівні міграції МТБЕ із ґрунту в ґрунтові води. Похибки ілюструють стандартне відхилення з 4 повторів

Результати по накопиченню та утриманню МТБЕ в ґрунті на глибині 20 та 50 см надані в таблиці 2. Отримані результати (табл. 2) показали, що МТБЕ має низьку здатність до накопичення в ґрунті, де він зберігається нетривалий час і виявляється в ньому тільки при високих

концентраціях. Це може свідчити про низьку сорбційну здатність дисперсних частинок ґрунту до МТБЕ та високу міграційну швидкість ефіру. Також ми припускаємо, що завдяки своїй високій леткості МТБЕ частково мігрує у повітря, особливо у ґрунтах з високою пористістю.

Таблиця 2

Рівні МТБЕ в ґрунті на глибині 20 та 50 см (M±m, n=4), мг/кг

Час спостереження, доба	Концентрація МТБЕ, внесеного в ґрунт, мг/кг							
	0,015		0,07		0,15		15	
	20см	50см	20см	50см	20см	50см	20см	50см
1	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	0,02 ± 0,002	0,04 ± 0,004	0,035 ± 0,004	0,053 ± 0,006	4,27 ± 0,42	6,86 ± 0,7
3	-	-	-	0,02 ± 0,002	-	0,02 ± 0,002	0,24 ± 0,024	2,82 ± 0,3
4	-	-	-	-	-	-	0,02 ± 0,002	0,24 ± 0,025
5	-	-	-	-	-	-	-	0,02 ± 0,002
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-

ПІДСУМОК

В експериментальному дослідженні по вивченню процесів міграції МТБЕ по профілю ґрунту, що було проведено вперше, нами була встановлена порогова концентрація ефіру в ґрунті за водно-міграційним показником шкідливості, що є одним з етапів нормування МТБЕ у ґрунті.

За величини вмісту МТБЕ в ґрунті, що не перевищує 0,07 мг/кг, його концентрація у воді ґрунтових вод, розташованих нижче 1 м від поверхні землі, не перевищить 0,03 мг/л, такої, що рекомендована для питної води.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гаркавий С.С. Вплив метил трет-бутилового ефіру на здоров'я людини / С.С. Гаркавий // Укр. наук.-мед. молодіжний журнал. Спец. вип., присвячений Всесвітньому дню здоров'я 2010 року. – К., 2010. – С. 47-48.
2. Гаркавий С.С. Гігієнічна оцінка міграції МТБЕ до ґрунтових вод на прикладі модельної установки / С.С. Гаркавий // Укр. наук.-мед. молодіжний журнал. – К. – 2010. – Спец. вип. № 4. – С. 145-146.
3. Гаркавий С.С. Токсиколого-гігієнічні аспекти використання оксигенаторів бензину на прикладі метил трет-бутилового ефіру / С.С. Гаркавий // Гігієна населених місць. – К., 2010.- Вып. 55. – С. 118-126.
4. Гончарук Е.И. Гигиеническое нормирование химических веществ в почве: руководство / Е.И. Гончарук, Г.И. Сидоренко. – М.: Медицина, 1986. – 320с.
5. Alvarez-Cohen MTBE and other oxygenates: environmental sources, analysis, occurrence, and treatment // Environ. Eng. Sci. – 2003. – N 20. – P. 433–447.
6. Bennett G.F. MTBE: effects on soil and groundwater resources / G.F. Bennett // J. Hazard. Material. – 2001. – Vol. 88. – P. 141–144.
7. Concentrations of methyle-tert-butyl ether (MTBE) in inputs and receiving waters of Southern California. Southern California Coastal Water Research Project Authority, 1999–2000 / J.S. Brown, S.M. Bay, D.J. Greenstein, W.R. Ray // Ann. Report. – 2000.
8. Kampbell An.Y. Water quality at five marines in Lake Texoma as related to methyl-tert-butyl ether (MTBE) / An.Y. Kampbell, D.H. and G.W. Sewell // Environ. Pollut. – 2002. – Vol. 118. – P. 331–336.
9. Mehlman M.A. Carcinogenicity of methyl-tertiary butyletheringasoline / M.A. Mehlman // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 982. – P. 149–159.
10. Merck The Merck Index: An encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 11th ed. Budavari S, O'Neil MJ, Smith A, Heckelman PE eds. Rahway, New Jersey: Merck & Co., Inc. – 1989.
11. MTBE: Regulations and Drinking Water Monitoring Results // California Department of Public Health, 1999. (<http://www.cdph.ca.gov/certlic/drinkingwater/Pages/MTBE.aspx>).
12. Scholz B. Methyl tert-butylether / B. Scholz // Elvers B., Hawkins S., Schulz G. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wfthrev. – New York: VCH Publishers, 1990. – P. 543–550.
13. Use and occurrence of fuel oxygenates in Europe / Schmidt T.C., Morgenroth E., Schirmer M. [et al.] // Diaz, A.F., Drogos, D.L. Oxygenates in Gasoline: Environmental Aspects, ACS Symp. Series 799. ACS. – Washington, DC, 2001. – P.58-79.
14. Vagif Mirzoyev, Yevhen Pushchyk // Gasoline and its additives in Europe, Russia and Ukraine, 2010 (<http://www.baltic-course.com/eng/energy/&doc=31450>).



УДК 613.38:628.161:656.6:661.45(477.63)

Ю.В. Загороднюк*,
С.Т. Омельчук**,
К.Ю. Загороднюк**,
М.І. Василенко***

ЗАКОНОМІРНОСТІ УТВОРЕННЯ ХЛОРООРГАНІЧНИХ СПОЛУК У ПРОЦЕСАХ ОЧИЩЕННЯ ТА ТРАНСПОРТУВАННЯ ПИТНОЇ ВОДИ (НА ПРИКЛАДІ ВОДООЧИСНИХ СПОРУД МІСТА НІКОПОЛЬ)

Громадська організація «Фонд розвитку водоочисних технологій»*

(голова правління – Ю.В. Загороднюк)

НМУ ім. О.О. Богомольця**

Хіміко-бактеріологічна лабораторія комунального підприємства «Нікопольське виробниче управління водопровідно-каналізаційного господарства»***

(начальник – М.І. Василенко)

Ключові слова: якість води, хлорорганічні сполуки, фульвокислоти, гумінові кислоти, технології очищення питної води, технологія транспортування питної води, шляхи покращення якості питної води, реагенти, коагулянти

Key words: water quality, chlororganic compounds, technologies of water purification, technology of drinking water transportation, ways of drinking water quality improvement, reagents, coagulants

Резюме. Установлены закономерности образования хлорорганических соединений (ХОС) в процессах очистки и транспортировки питьевой воды на примере водоочистных сооружений (ВОС) города Никополь Днепропетровской области, дана гигиеническая оценка ВОС, процессов, методов, способов и технологий очистки поверхностных вод Каховского водохранилища, которые применяются на фильтровальной станции водоочистных сооружений коммунального предприятия «Никопольское производственное управление водопроводно-канализационного хозяйства», а также технологии транспортировки воды конечным потребителям, научно обоснованы пути улучшения качества питьевой воды по содержанию ХОС.

Summary. Regularities of chlororganic compounds formation in the processes of purification and transportation of drinking water by the example of Nikopol, town of Dnipropetrovsk region water treating facilities (WTF) was established, hygienic evaluation of WTF, processes, methods, means and technologies of purification of Kachovsk surface water storage pond used by filtration plant of water treating facilities of municipal company "Nikopol production administration of water supply and sewer utility" and technology of water transportation to the finite consumers was given, ways of drinking water quality improving were scientifically substantiated.

За даними моніторингу, який проводить сан-епідслужба, одним із найбільш проблемних забруднювачів питної води в Україні є хлорорганічні сполуки (ХОС) [17].

Найбільш високі концентрації ХОС визначаються у питній воді водопроводів, які забирають воду із річки Дніпро, в першу чергу із Кременчуцького, Дніпродзержинського, Дніпровського та Каховського водосховищ.

Так, кількість проб із перевищенням ГДК ХОС у Полтавській області становить 40%, Черкаській – 41%, Кіровоградській 67%, Дніпропетровській – 76%, Херсонській – 90%.

Наприклад, вміст хлороформу у питній воді Іванівського групового водопроводу Херсонської області, що забирає воду із Каховського магістрального каналу, досягає 120-190 мкг/л (2-3 величини ГДК), а у місті Комсомольськ Полтавської області - 380-400 мкг/л.

Вміст хлороформу в питній воді м. Харкова в

окремі періоди перевищує ГДК в 3-6 разів, м. Донецька - 1,5-3 та більше разів, м. Дніпродзержинська та м. Дніпропетровська - в 3 та більше разів [5, 15, 21].

Відомо, що при постійному тривалому надходженні до організму людини ХОС можуть викликати хронічні отруєння. Метаболізм ХОС відбувається в печінці, а накопичення можливе лише у жирових тканинах. Через це при довготривалому надходженні ХОС до організму людини переважно вражаються печінка та центральна нервова система. Виведення метаболітів ХОС з організму людини відбувається через легені та нирки. Встановлено, що ХОС, наприклад хлороформ, здатні проникати через плацентарний бар'єр. Найбільш потенційно небезпечним ефектам від впливу ХОС на організм людини є канцерогенна дія [4, 23].

З високим вмістом ХОС у воді пов'язана підвищена захворюваність населення на хвороби

травної, сечовивідної систем, цереброваскулярної хвороби. Доведено пряму залежність між вмістом ХОС у питній воді та показниками смертності від злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту і сечовивідної системи [4, 12].

Таким чином, ХОС належать до найбільш небезпечних видів забруднювачів, тому що можуть мати токсичний, канцерогенний, мутагенний та інші впливи на живі організми [12, 16, 24].

ХОС належать до групи забруднювачів, які утворюються виключно в результаті техногенних процесів, при цьому провідне місце серед цих процесів займають процеси очищення води [6].

Серед процесів очищення питної води найбільш значущим з точки зору профілактики епідемічних інфекційних захворювань є знезараження.

Хлорування – найбільш відомий спосіб знезараження води. Хлорування води здійснюється газоподібним хлором або речовинами, які містять активний хлор: хлорним вапном, гіпохлоритом, хлораміном, діоксидом хлору тощо. В останні роки набуває розповсюдження електрохімічний спосіб.

Хлорування має значні переваги, а саме: широкий спектр антимікробної дії, економічність, простота технологічного оформлення, наявність способів технологічного контролю.

У той же час хлорування має ряд суттєвих недоліків, оскільки після хлорування у воді утворюються ХОС [1, 7].

Завдяки сучасним методам дослідження в питній воді виявляють понад 300 летких та нелетких ХОС, у тому числі тригалометанів (ТГМ).

Згідно із сучасними уявленнями, утворення ХОС у питній воді відбувається в результаті взаємодії двох основних чинників: органічних речовин, що містяться у воді водойм, та хлорвмісних реагентів, які використовуються в процесі водопідготовки.

На процес утворення ХОС впливають кількість та якісний склад органічних речовин у воді джерела водопостачання, а також природа їх походження (природні чи антропогенні).

До природних органічних речовин у поверхневих водах відносяться високомолекулярні (гумінові (ГК) та фульвокислоти (ФК), білки, аміноцукри тощо) та низькомолекулярні (амінокислоти, пігменти тощо).

До антропогенних органічних речовин у поверхневих водах відносяться феноли, пестициди, тощо [18].

ГК та ФК становлять 80-90% органічних речовин у поверхневих водах. ГК та ФК у поверх-

невих водах можуть знаходитись у розчиненому, колоїдному та зваженому станах, співвідношення між якими залежить від хімічного складу, рН води та інших факторів. Вміст ГК та ФК у поверхневих водах коливається від 10-100 мкг/л за вуглецем до декількох. Молекулярна маса ГК та ФК коливається від 500 до 200000 і більше. Відносна молекулярна маса умовно приймається 1300-1500. Будова ГК та ФК має вигляд сітки циклічно полімеризованого вуглецю з боковими ланцюгами. Вміст ГК і ФК в основному визначає такі показники якості води, як кольоровість, перманганатну та біхроматну окиснюваність.

Встановлена залежність утворення ХОС від кольоровості вихідної води (коефіцієнт кореляції 96% (0,96)) та перманганатної окиснюваності, яка визначає вміст легкоокиснюваних органічних сполук (коефіцієнт кореляції 97% (0,97)) [11, 18].

Максимальна швидкість утворення ХОС спостерігається у нейтральному середовищі і пов'язана із окисненням спиртових та фенольних гідроксилів.

Встановлено також, що присутність у воді іонів металів Zn^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} у два-шість разів інтенсифікує утворення хлороформу при хлоруванні поверхневих вод, у той же час іони Fe^{2+} , Na^+ , Ca^{2+} діють як інгібітори утворення ХОС [18].

Спектр ХОС питних вод представлений хлороформом (82,2%), хлоретиленами (2-6%), чотирхлористим вуглецем (4%) і хлорфенолами (3,3-4%).

За однакового вмісту органічних речовин у вихідній воді рівень утворення ХОС, у першу чергу хлороформу, лінійно залежить від дози введеного і залишкового хлору.

До 80% хлороформу та інших ХОС утворюються при первинному хлоруванні. За час перебування в очисних спорудах та при застосуванні вторинного хлорування вміст хлороформу збільшується ще на 10-15%. Утворення ХОС також може продовжуватись у розподільчій мережі. Хлороформ можна вважати маркером наявності інших ТГМ [18].

Вміст хлорорганічних сполук у питній воді має сезонні коливання, які аналогічні коливанням у питній воді РЧВ [3].

Кількість утворюваних ХОС та їх хімічний склад залежать також від складу та стану водопровідних очисних споруд (ВОС) і технологій очищення води, які використовуються на ВОС конкретних водопроводів [3, 14].

Зниження вмісту хлорорганічних сполук у питній воді до величин, встановлених ДСанПіН 2.2.4-171-10, є на сьогодні однією з основних

задач інженерів, технологів та гігієністів [2, 13, 19, 20].

Для правильного добору технологій та методів, які дозволять зменшити кількість ХОС у питній воді конкретних водопроводів, необхідно знати закономірності утворення ХОС у процесах очищення поверхневих вод на ВОС та під час транспортування питної води кінцевим споживачам у розподільчих мережах цих водопроводів.

Метою даної роботи була гігієнічна оцінка процесів утворення хлорорганічних сполук у процесах очищення поверхневих вод на фільтрувальної станції водоочисних споруд (ФС ВОС) та під час транспортування питної води кінцевим споживачам у водопровідних розподільчих мережах комунального підприємства «Нікопольське виробниче управління водопровідно-каналізаційного господарства» (в подальшому КП НВУВКГ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для досягнення вищезазначеної мети нами були визначені наступні задачі:

1. Експериментальним шляхом встановити закономірності утворення ХОС на етапах очищення поверхневих вод Каховського водосховища на ФС ВОС КП НВУВКГ.

2. Експериментальним шляхом встановити закономірності утворення ХОС у водопровідних розподільчих мережах під час транспортування питної води кінцевим споживачам.

3. На підставі отриманих експериментальних даних дати гігієнічну оцінку водоочисних споруд, процесів, методів, способів та технологій очищення поверхневих вод Каховського водосховища, що використовуються на ФС ВОС КП НВУВКГ, та технологій транспортування питної води кінцевим споживачам.

4. Науково обґрунтувати шляхи покращення якості питної води ФС ВОС КП НВУВКГ за вмістом ХОС.

Об'єкти дослідження – процес очищення поверхневих вод Каховського водосховища у традиційній одноступеневій технологічній схемі водопідготовки, процес утворення ХОС на ФС ВОС та у водопровідних розподільчих мережах НВУВКГ м. Нікополя.

Предмет дослідження – показники якості поверхневих вод Каховського водосховища в місці водозабору, на різних етапах її очищення на ФС ВОС КП ВУВКГ та подальшого її транспортування водорозподільчими мережами.

Для вирішення поставлених задач нами були використані наступні методи: методи санітарно-гігієнічної та санітарно-технічної експертизи, хімічні та фізико-хімічні методи аналізу якості води, бібліографічний метод аналізу наукової інформації.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Закономірності утворення ХОС у процесах очищення поверхневих вод Каховського водосховища на ФС ВОС КП ВУВКГ та під час транспортування питної води водопровідними розподільчими мережами кінцевим споживачам досліджували шляхом визначення на різних етапах наступних показників якості води: лужність, водневий показник, загальна жорсткість, залізо загальне, марганець, хлороформ, вуглець чотирихлористий, 1,2-дихлоретан, 1,1-дихлоретилен, дибромхлорметан.

Визначення показників якості води проводили у відповідності до затверджених методик з використанням такого обладнання: атомно-абсорбційного спектрометра АА-7003 з електротермічною атомізацією, системи капілярного електрофорезу «Капель-104Т», рідинного хроматографа GC – 4000 А з детектором ЕЗД, фотоелектрокалориметра.

Дослідження проводили у липні, оскільки, за літературними даними та даними багаторічних спостережень, саме в цей період утворюється найбільша кількість побічних продуктів підготовки води із поверхневих джерел водопостачання, зокрема ХОС.

Проби води на етапах водопідготовки та під час транспортування у водопровідних мережах відбиралися у відповідності до вимог ГОСТ 24481-80 у таких місцях:

- насосна станція I-го підйому «Береговая» (вода вихідна, Каховське водосховище);
- аванкамера блоку комплексного очищення (БКО) (вода після первинного хлорування);
- пробовідбірник 1-е хлорування БКО (вода після введення коагулянта);
- контактний освітлювач БКО (вода, що надходить до РЧВ до вторинного хлорування);
- вхід до РЧВ №3 (загальний фільтрат після вторинного хлорування);
- насос №3 БКО, II-й підйом КП НВУВКГ (вода питна, вихід у міську мережу);
- вул. Белгородська, 17 (водопровідна мережа міста, трубопровід – пластик ПЕ);
- вул. К.Маркса, 180 (водопровідна мережа міста, трубопровід-сталь);
- вул. Альпова, 3 (III-й підйом КП НВУВКГ);
- вул. К.Цеткин, 1-й споживач КП НВУВКГ (водопровідна мережа міста).

Довжина пластикового трубопроводу від магістрального до вул. Белгородської, 17 та довжина сталевих трубопроводу від магістрального до вул. К.Маркса, 180 однакові.

Вул. Альпова, 3 (III-й підйом КП НВУВКГ) – один із найвіддаленіших споживачів.

Результати визначення показників якості води та вмісту ХОС у відібраних пробах наведено в таблиці 1.

Показники якості води та вмісту ХОС у місцях відбору проб на ФС ВОС КП ВУВКГ та під час транспортування питної води водопровідними розподільчими мережами

Час відбору проби води	Місце відбору проби води	Лужність, моль/м ³	Водневий показник, одиниці рН	Жорсткість, моль/м ³	Залізо загальне, мг/дм ³ (титриметричний метод)	Залізо загальне, мг/дм ³ (метод ААС)	Марганець, мг/дм ³	Хлороформ, мг/дм ³	Вуглець чотирихлористий, мг/дм ³	1,2-дихлоретан, мг/дм ³	1,1-дихлоретилен, мг/дм ³	Дибромхлорметан, мг/дм ³
10-00	Насосна станція I-го підйому «Берегова» (вода вихідна, Каховське водосховище)	3,0	8,45	3,61	0,060	0,012	0,011	< 0,014	< 0,0003	< 0,002	< 0,002	< 0,001
10-10	Аванкамера БКО (вода після первинного хлорування)	2,9	7,80	3,56	0,082	0,011	0,008	0,134	< 0,0003	< 0,002	< 0,002	0,002
10-15	Пробовідбірник 1-е хлорування БКО (вода після введення коагулянта)	2,9	7,70	3,50	0,052	0,005	0,007	0,134	< 0,0003	< 0,002	< 0,002	0,002
10-20	Контактний освітлювач БКО (вода, що надходить до РЧВ)	2,8	7,95	3,56	< 0,05	< 0,002	0,004	0,148	< 0,0003	< 0,002	0,003	0,002
10-30	Вхід до РЧВ №3 (загальний фільтрат після вторинного хлорування)	2,8	7,80	3,56	< 0,05	0,003	0,004	0,147	< 0,0003	< 0,002	< 0,002	0,002
10-40	Насос №3 БКО, II-й підйом КП НВУВКГ (вода питна, вихід в міську мережу)	2,8	7,85	3,56	< 0,05	0,009	0,006	0,138	< 0,0003	< 0,002	< 0,002	0,002
13-05	Бєлгородска, 17 (водопровідна мережа міста, трубопровід - ПЕ)	2,8	7,55	3,61	< 0,05	0,013	0,005	0,158	< 0,0003	< 0,002	< 0,002	0,002
12-45	К.Маркса, 180 (водопровідна мережа міста, трубопровід-сталь)	2,7	7,30	3,56	< 0,05	0,010	0,005	0,170	< 0,0003	< 0,002	< 0,002	0,002
12-05	Альпова, 3 (III-й підйом КП НВУВКГ)	2,8	7,30	3,61	< 0,05	0,010	0,004	0,170	< 0,0003	< 0,002	< 0,002	0,002
12-55	К.Цеткин, 1-й споживач КП НВУВКГ (водопровідна мережа міста, трубопровід-сталь)	2,7	7,60	3,61	< 0,05	0,034	0,009	0,159	< 0,0003	< 0,002	< 0,002	0,002

Аналіз даних, які наведені в таблиці 1, дозволяє зробити наступні висновки:

- збільшення концентрації ХОС у воді при її обробці на ФС ВОС КП НВУВКГ відбувається в декілька стадій;

- основний приріст концентрації тригалометанів (приблизно в 150 разів) відбувається після первинного хлорування;

- після контактних освітлювачів БКО приріст концентрації тригалометанів незначний (не перевищує 10%);

- другий за значенням приріст концентрації тригалометанів у воді (на 14-23%) відбувається під час проходження розподільчими водопровідними мережами;

- приріст концентрації тригалометанів у воді під час проходження розподільчими водопровідними мережами не залежить від матеріалу труб (пластикові чи сталеві), по яких вона транспортується;

- 99,5% утворених у процесі обробки тригалометанів представлені хлороформом, близько 0,4% дибромхлорметаном, інші тригалометани зустрічаються у фонових кількостях.

Згідно з даними літератури [3, 11, 14, 18], на інтенсивність утворення ХОС у процесах очищення поверхневих вод впливають такі показники якості, як:

- кольоровість, перманганатна та біхроматна окиснюваність;

- присутність у воді іонів металів Zn^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Al^{3+} , Fe^{3+} ;

- рН;

- залишковий хлор.

Нами було проаналізовано динаміку змін цих та деяких інших показників у воді Каховського водосховища в місці водозабору ФС ВОС НВУВКГ та питній воді із резервуарів чистої води (РЧВ) ФС ВОС КП НВУВКГ за даними останніх п'яти років (2005-2009 роки) та 6 місяців 2010 року (табл. 2).

Ґрунтуючись на результатах багаторічних досліджень, до основних проблемних забруднювачів води питної, очищеної на ФС ВОС КП НВУВКГ, віднесли хлороформ, дибромхлорметан, залишковий алюміній, а також такий показник, як кольоровість, оскільки їх величини в певні періоди року перевищують максимально допустимі, встановлені ДСанПіН 2.2.4 – 171 - 10 “Гігієнічні вимоги до питної води, призначеної для споживання людиною”, а також каламутність, перманганатна окиснюваність, значення

яких наближаються до ГДК, неприємні запахи і присмак.

Із вказаних забруднювачів, у відповідності до класифікації за Ю.А.Рахманіним (табл. 3), кольоровість, каламутність, перманганатна окиснюваність, запах і присмак належать до споживачьких показників якості, по відношенню до яких ВОС з одноступеневою схемою мають забезпечувати високу ефективність очищення.

Хлороформ, дибромхлорметан, залишковий алюміній належать до групи фізико-хімічних показників, за якими якість води, у випадку невідповідності технологічного режиму експлуатації ВОС із класичною одно- або двоступеневою технологічною схемою, погіршується.

Відомо, що при рівні залишкового хлору в межах 0,3-1,1 мг/л кількість хлороформу, який утворюється, не перевищує ГДК (60 мкг/л) [18]. У нашому випадку у питній воді спостерігається понаднормовий вміст хлороформу - 190 мкг/дм³ при наведених у таблиці 2 коливаннях вмісту залишкового хлору. На нашу думку, така висока концентрація хлороформу у питній воді ФС ВОС КП НВУВКГ пов'язана із підвищеним вмістом у воді водозабору ГК та ФК, які в основному і визначають такі показники якості, як кольоровість та перманганатна окиснюваність.

Для виявлення можливих методів та процесів покращення якості води питної, очищеної на ФС ВОС КП НВУВКГ, нами було проведено аналіз та класифіковано проблемні забруднювачі у відповідності до їх фазово-дисперсного стану за Л.А.Кульським [8].

Встановлено, що проблемні забруднювачі води питної ФС ВОС КП НВУВКГ відносяться до II (гідрофільні і гідрофобні колоїди та високомолекулярні сполуки, що зумовлюють окиснюваність і кольоровість води) та III (органічні речовини, часто токсичні, що надають воді забарвлення, запаху і присмаку, феноли, спирти, альдегіди, розчини неелектролітів) груп.

Виходячи із думки О.М. Марзеєва про те, що «...задача гігієніста полягає в тому, щоб у кожному окремому конкретному випадку вказати способи очистки води, що цілком гарантують громадське здоров'я при суворій відповідності вимогам економіки здорового глузду» [9], та враховуючи економічні проблеми, які унеможливають проведення масштабної реконструкції ФС ВОС м. Нікополя, для покращення якості води питної, очищеної на ФС ВОС КП НВУВКГ, на нашу думку, доцільно інтенсифікувати існуючі процеси.

**Показники якості води водозабору ВОС КП НВУВКГ
та води питної РЧВ ФС ВОС КП НВУВКГ**

Найменування вимірюваних величин	Одиниці вимірювання	Концентрації величин, що вимірювалися, вода Каховського водосховища		Концентрації величин, що вимірювалися, питна вода	
		максимальна	мінімальна	максимальна	мінімальна
Фізико-хімічні показники					
Температура води	°С	26,1	0,2	26,2	0,3
Інтенсивність запаху 200/600	бали	1 / 2 землистий, болотний, рибний		1 / 2 хлорний	
Присмак	бали	1 / 2 землистий, болотний		1 хлорний	
Кольоровість	град.	82,8	22,0	26,7	7,8
Каламутність	мг/дм ³	17,49	0,85	1,47	< 0,58
Зважені речовини	мг/дм ³	18,0	1,0	2,4	відсутність
рН	одиниці рН	9,5	7,75	8,55	6,50
Окиснюваність перманганатна	мгО ₂ /дм ³	16,48	6,88	13,60	4,48
Залізо загальне	мг/дм ³	0,208	< 0,02	< 0,05	
Мідь	мг/дм ³	0,105	< 0,002	0,058	< 0,002
Цинк	мг/дм ³	< 0,05		< 0,005	
Марганець	мг/дм ³	< 0,05		< 0,1	
Алюміній залишковий	мг/дм ³	< 0,05		0,396	0,040
Хлороформ	мг/дм ³	< 0,005		0,190	0,040
Тетрахлорвуглець	мг/дм ³	< 0,0005		< 0,0005	
Дибромхлорметан	мг/дм ³	< 0,001		0,006	< 0,001
Хлор залишковий активний	мг/дм ³	-	-	1,60	0,80
Хлор залишковий зв'язаний	мг/дм ³	-	-	0,80	0,50
Хлор залишковий вільний	мг/дм ³	-	-	0,80	0,30

У відповідності до класифікації процесів та методів вилучення домішок з води за групами методів очищення та за їх фазово-дисперсним станом за А.К.Запольським [22] до таких процесів та методів можна віднести наступні:

- коагуляція колоїдних систем, агрегація високомолекулярними флокулянтами аніонного та катіонного типу;

- адсорбція на гідроксидах алюмінію і заліза, а також високодисперсних глинистих мінералах та інших високодисперсних матеріалах;

- окиснення хлором, оксидом хлору, озonom, перманганатом.

Інтенсифікацію вказаних процесів і методів можна провести шляхом добору ефективних коагулянтів, флокулянтів, а також окиснюючих хлорвмісних реагентів [10], сумісне або роздільне застосування яких забезпечило б доведення якості питної води ФС ВОС НВУВКГ за вмістом хлороформу, дибромхлорметану, залишкового алюмінію та кольоровістю до вимог ДСанПіНу 2.2.4 – 171 - 10 “Гігієнічні вимоги до питної води, призначеної для споживання людиною”.

Класифікація показників якості води по ефективності очищення на фільтрувальних станціях із класичною одно- або двоступеневою технологічною схемою за Ю.А. Рахманіним

Група показників	Ефективність очищення			
	висока	помірна	майже відсутня	погіршення
Паразитологічні	яйця гельмінтів, цисти лямблій, ооцисти криптоспоридій			
Бактеріологічні	Загальне мікробне число, колі-індекс, сальмонели	клостридії сульфїтредуційні, залізобактерії		
Вірусологічні	віруси, колі-фаги			
Споживацькі	кольоровість, каламутність	присмак, запах	жорсткість, лужність	стабільність, корозивна агресивність, присмак, запах
Фізико-хімічні	поліциклічні ароматичні вуглеводні (бензапірен, тощо)	окиснюваність, залізо, марганець, нафтопродукти, синтетичні поверхнево активні речовини	сольовий склад, важкі метали, пестициди, азотовмістні сполуки, біогенні токсини	алюміній, залишковий хлор, тригалометани, галогенвмістні вуглеводні, формальдегід
Радіологічні			радіонукліди	мутагенна активність
Токсикологічні				нейротоксичність, мутагенна активність, токсичність для гідробіонтів

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що основним чинником утворення хлорорганічних сполук у понаднормових кількостях на ФС ВОС НВУВКГ є підвищений вміст гумінових та фульвокислот у воді Каховського водосховища в місці водозабору, про що свідчать високі рівні таких показників якості поверхневих вод, як кольоровість і перманганатна окиснюваність. Для зменшення утворення ХОС необхідно інтенсифікувати процеси, які дозволяють вилучати гумінові та фульвокислоти на початкових етапах очищення води. До них відносяться процеси коагуляції і агрегації колоїдних систем, а також процеси окиснення органічних речовин.

2. Перспективними реагентами, застосування яких дозволить інтенсифікувати процеси коагуляції та агрегації колоїдних систем з високим рівнем ГК та ФК, можуть бути, в першу чергу, залізовмісний коагулянт із вмістом Fe²⁺, а також реагенти групи ПоліДАДМАХ.

3. Для уникнення утворення ХОС при транспортуванні води кінцевим споживачам водорозподільчою мережею необхідно застосовувати стабілізаційну обробку та корекцію корозійної агресивності питної води.

4. З метою добору необхідного залізовмісного коагулянту та його дози для зменшення утворення ХОС на ФС ВОС НВУВКГ необхідно провести додаткові гігієнічні та технологічні дослідження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авчинников А.В. Гигиеническая оценка современных способов обеззараживания питьевой воды: (обзор) / А.В. Авчинников // Гигиена и санитария.- 2001.-№2.-С.11-20.
 2. Бережнов С.П. Питна вода як фактор національної безпеки / С.П. Бережнов // СЕС, профілактична медицина. – 2006. – №4.-С.8-13.
 3. Вміст та поведінка хлорорганічних сполук у мережах питної води м. Києва / В.О. Прокопов,

Ю.В.Бардик, Г.В.Чичковська, Н.В.Мартищенко [та ін.] // Довкілля та здоров'я.-2003.- №3(26).-С.18-21.
 4. Гигиеническая оценка комплексного действия хлороформа питьевой воды / Т.И. Иксанова, А.Г. Малышева, Е.Г. Растяников [и др.] // Гигиена и санитария. – 2006. - № 2- С. 8-12.
 5. Григоренко Л.Є. Аналіз сучасного стану небезпеки для здоров'я населення вмісту нітритів, нітратів та хлороформу у питній воді. Зменшення

вмісту хлороформу / Л.С.Григоренко // Гігієна населених місць. – 2005. – Вып 45. – С.123-139.

6. Загороднюк К.Ю. Стан та перспективи впровадження сучасних технологій очищення та кондиціонування води в Україні (огляд літератури) / К.Ю.Загороднюк // Укр. наук.-мед. молодіжний журнал.- 2009. - №3. – С.48-54.

7. Киселев А.В. Оценка потенциального риска здоровью в системе гигиенического мониторинга при оценке качества окружающей среды / А.В. Киселев. – Санкт-Петербург,1999.-100 с.

8. Кульский Л.А. Основы химии и технологии воды / Кульский Л.А. – К.: Наукова думка, 1991. – 568с.

9. Марзеев А.Н. Основы коммунальной гигиены / Марзеев А.Н., Сысин А.Н., Яковенко В.А. – М., Л.: БИОМЕДГИЗ, 1936. – 492с.

10. Методические рекомендации по повышению барьерной роли водоочистных сооружений / сост.: Е.И. Гончарук, В.И. Циприян, И.П. Козярин, Н.И. Марценюк. – К., 1982. – 24 с.

11. Олексієнко М.М. Екологічна оцінка стану якості води Кременчуцького водосховища / М.М. Олексієнко // Довкілля та здоров'я.-2004.- №2(29).- С.30.

12. Оценка рисков для организма человека, создаваемых химическими веществами: обоснование ориентировочных величин для установления предельно допустимых уровней экспозиции по показателям влияния на состояние здоровья, Совместное издание Программы ООН по окружающей среде Международной организации труда и ВОЗ. – Женева, 1995. – 85с.

13. Проблеми питного водопостачання населення України та шляхи її вирішення / В.Г.Бардов, С.Т.Омельчук, І.М.Пельо, В.В.Карпенко // Профілактична медицина: проблеми і перспективи: матеріали наук.-практ. конф. (травень 2005 р., м.Київ).-К.,2005.- С.106-109.

14. Прокопов В.О. Гігієнічна оцінка новітньої технології підготовки питної води з поверхневої водойми / В.О. Прокопов, Н.В.Чирська, В.М.Шевцов, В.С.Лисюк // Гігієна населених місць-2007. Вып.50 –С.44-49.

15. Прокопов В.О. Гігієнічна оцінка результатів моніторингу хлорованої питної води України щодо вмісту хлороформу / В.О.Прокопов, Г.В.Чичковська // Гігієна населених місць. – 2005. – Вып. 46. – С.61-66.

16. Прокопов В.О. Канцерогенний ризик для здоров'я тригалометанів – побічних продуктів хлорування питної води / В.О.Прокопов, Г.В.Чичковська // Довкілля та здоров'я.-2002.- №4 (23). – С.20-24.

17. Прокопов В.О. Наукові та практичні питання забезпечення населення України якісною питною водою / В.О.Прокопов // Гігієнічна наука та практика на рубежі століть: матеріали XIV з'їзду гігієністів України.-Дніпропетровськ, 2004.- Т.1.-С.109-111.

18. Прокопов В.О. Хлорорганічні сполуки у питній воді: фактори та умови їх утворення / В.О.Прокопов, Г.В.Чичковська, О.В.Зоріна // Довкілля та здоров'я.-2004.- №2 (29). – С.70-73.

19. Семчук Г.М. Актуальні проблеми забезпечення населення України якісною водою/ Г.М. Семчук, М.М. Гіроль // Вода'99: збірник матеріалів міжнарод. науч.-практ. конф. «Актуальні проблеми водоснабження и водоотведения», 9-11 сентября 1999 г. – Одесса, 1999. – С.46-48.

20. Сліпченко В.О. Сучасні методи видалення з води органічних речовин та розробка технології доочищення водопровідної води до вимог ДержСанПіНу «Вода Питна» / В.О. Сліпченко, О.О. Сліпченко // Водопостачання та водовідведення. – 2009. – №3.– С.31-37.

21. Станкевич В.В. Водні ресурси України; стан питного водопостачання, водо джерел, рекреаційних зон та їх вплив на здоров'я населення / В.В.Станкевич, Г.І.Корчак, С.Б.Тарабарова, І.О.Тетеньова // Гігієна населених місць-2005. – Вып. 46.-С.66-71.

22. Фізико-хімічні основи технології очищення стічних вод: підручник / А.К. Запольський, Н.А. Мішкова-Клименко, І.М. Астрелін [та ін.]. – К.: Лібра, 2000. – 552 с.

23. Чичковська Г.В. Тригалометани у питній воді та аномальні наслідки при дітонародженні / Г.В.Чичковська, В.О.Прокопов, О.В.Зоріна // Довкілля та здоров'я.-2002.- №3(22).-С.28-30.

24. US.EPA. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment Draft. – Washington, 1996.-156 p.



УДК 613.26/.29:614.73:614.2:664.696

І.М. Хоменко

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА РАДІОАКТИВНОГО ЗАБРУДНЕННЯ ПРОДУКТІВ ХАРЧУВАННЯ ТА СТАНУ Й ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНИХ ТЕРИТОРІЙ ЧИСТИМИ ПРОДУКТАМИ ХАРЧУВАННЯ

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
м. Київ

Ключові слова: радіоактивно забруднені харчові продукти, чисті продукти харчування, радіоактивно забруднені території

Key words: radiation contaminated food, clean food, radiation contaminated territories

Резюме. Дана гигиеническая оценка радиоактивного загрязнения пищевых продуктов Волынской области - одной из радиоактивно загрязненных областей Украины с 1991 г. по настоящее время. Показано, что в 1991–2004 гг. наблюдалось превышение допустимых уровней содержания ^{137}Cs в сельскохозяйственной продукции, производимой в хозяйствах индивидуального сектора. При этом в населенных пунктах, отнесенных ко 2-й зоне радиоактивного загрязнения, отмечалось превышение допустимого содержания ^{137}Cs в молоке в 3–4,5 раза. В то же время предусмотренное национальным законодательством обеспечение чистыми продуктами питания жителей Волынской области проводилось неудовлетворительно, было неполным и не способствовало предупреждению внутреннего облучения жителей радиоактивно загрязненных территорий.

Summary. Hygienic assessment of food contaminated by radiation in Volyn oblast, one of the most contaminated territories, from 1991 to the present was made. Within 1991–2004 excess of ^{137}Cs permitted levels in agricultural products from private sector was observed. In addition, 3–4,5-fold excess of ^{137}Cs permitted levels in milk was documented in settlements referred to the second zone of radioactive contamination. At the same time, governed by the National Legislation clean food supply to the residents of Volyn oblast was unsatisfactory and insufficient and did not contribute to prevention of internal irradiation of the population.

Аварія на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) значною мірою вплинула на сільськогосподарське виробництво Білорусі, Росії та України і призвела до забруднення сільськогосподарської сировини та харчових продуктів, що виробляються на цих територіях [17].

У цей час харчовий фактор є домінуючим у формуванні внутрішнього опромінення людини і в критичних населених пунктах, у яких паспортні середньорічні ефективні дози опромінення людини перевищують 1 мЗв на рік, вони зумовлені споживанням радіоактивно забрудненої харчової продукції місцевого виробництва, в першу чергу, молока та м'яса [1, 11, 16].

Для запобігання внутрішньому опроміненню застосовують радіаційний моніторинг сільськогосподарських угідь, радіологічний контроль сільськогосподарської продукції, виключення з раціону продуктів, рівні забруднення яких перевищують допустимі, й заміну забруднених продуктів харчування чистими [8]. Важливе значення має також застосування контрзаходів у

сільському господарстві: внесення підвищених доз мінеральних добрив, вапнування радіаційно забруднених ґрунтів, залуження та перезалуження луків та пасовищ, використання комбикормів із радіопротекторними властивостями тощо [2, 9]. У незалежній Україні реалізація цих заходів передбачалася в національному законодавстві [13–15]. Указом Президента України [12] передбачалось створення системи постачання населених пунктів, що постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи (ЧК), чистими продуктами харчування.

Однак вирішити проблему забезпечення чистими продуктами харчування населення, яке постраждало внаслідок ЧК, що було передбачено рядом законодавчих та нормативно-правових документів, не вдалося ні в перші роки після аварії, ні у подальшому [13–15].

Тому й сьогодні, через 25 років після аварії на ЧАЕС, залишаються критичні населені пункти Волинської, Рівненської та Житомирської областей, у яких рівні радіоактивного забруднення

молока та м'яса перевищують допустимі рівні (ГН 6.6.1.1-130-2006) [10].

Враховуючи вищезазначене, метою дослідження було оцінити з гігієнічних позицій на підставі даних дозиметричної паспортизації та державної санепідслужби рівні радіоактивного забруднення продуктів харчування у найбільш постраждалих областях України та стан забезпечення чистими продуктами харчування жителів радіоактивно забруднених територій (РЗТ) як одного із контрзаходів у системі протирадіаційного захисту населення.

Термін спостереження було обрано у період з 1991 р. по 2003 р. Він зумовлювався з часу прийняття національного законодавства до часу наявності в державній статистиці відомостей з цього питання.

Об'єктом дослідження стали:

- дані дозиметричної паспортизації та державної санепідслужби Волинської області щодо рівнів радіоактивного забруднення продуктів харчування з 1991 р. і по цей час у 167 населених пунктах зон безумовного (обов'язкового) відселення (далі зона 2) та гарантованого добровільного відселення (далі зона 3);

- дані державної статистичної звітності, які узагальнювалися Держкомстатом України в Довідниках [3-7] із надходження чистих продуктів харчування для продажу населенню, що мешкало на РЗТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

З матеріалів дозиметричної паспортизації ми використовували дані щодо щільності забруднення ґрунтів ^{137}Cs та ^{90}Sr й їх вмісту в молоці та картоплі. Рівні вмісту радіонуклідів у продуктах харчування (молоко й молочні продукти, м'ясо й м'ясопродукти, риба і рибопродукти, гриби та лісові ягоди) аналізували за даними державної санепідслужби області.

За даними державної статистичної звітності оцінювали інформацію щодо надходження основних груп чистих продуктів харчування для продажу населенню, яке постраждало внаслідок катастрофи.

Було розраховано фактичне забезпечення чистими продуктами харчування громадян із розрахунку на одну особу (кг/міс.). Результати зіставлялись з фізіологічними нормами споживання для осіб, що проживають на РЗТ [13]. Отримані дані піддавали математико-статистичному аналізу з використанням пакету SPSS Statistics 17.0. Для обробки даних застосовували математично-статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті аварії на ЧАЕС найбільшого радіоактивного забруднення зазнала територія трьох північних районів Волинської області, що межують із Рівненською областю, зокрема, Камінь-Каширського, Любешівського та Маневицького. Щільність забруднення ґрунтів радіоцезієм у них коливалась від 0,2 до 5 Кі/км² (7,4-185 кБк/м²). Площа сільськогосподарських угідь області, забруднених радіонуклідами цезію зі щільністю 1-5 Кі/км² (37-185 кБк/м²), у 1991-1999 рр. за результатами обстежень складала 1326 тис. га з поступовим зниженням у 2006-2009 рр. до 229 тис. га. У цей же час спостерігалось й зниження забруднення ^{137}Cs основних продуктів харчування.

За даними таблиці 1, в області радіоактивно забрудненими є майже всі основні продукти харчування. У 1994-2004 рр. рівні забруднення молока, м'яса великої рогатої худоби (ВРХ), грибів та ягід значно перевищували допустимі. Рівні забруднення грибів та лісових ягід ще залишалися високими і у 2008 р. були в межах 32000 Бк/кг для грибів та 740 Бк/кг - для ягід лісових.

Таблиця 1

Максимальні рівні забруднення харчових продуктів ^{137}Cs у Волинській області (Бк/кг)

Назва продуктів	1991	1994	1997	2000	2004	2008
Молоко	463	181	221	199	130	42
М'ясо ВРХ	54	1593	1920	309	628	76
Риба	61	56	67	62	30	13
Картопля	90	130	800	93	68	36
Гриби (сухі)	27380	35772	25900	44900	34600	32000
Ягоди лісові	207	892	514	1340	905	740

За усередненими даними дозиметричної паспортизації з 1991 по 2008 рр. не спостерігалось підвищення рівнів забруднення картоплі ^{137}Cs та ^{90}Sr . Навіть у господарствах зони 2 забруднення вони не перевищували встановлювані за всі роки після катастрофи допустимі рівні (ТДР-91, ДР-97, ГН 6.6.1.1-130-2006) ні в один із років спостереження. Найвищі рівні середньої питомої активності ^{137}Cs у картоплі спостерігались у господарствах 2 зони у 1994–2000 рр.

Так, вміст ^{137}Cs у картоплі с. Галузія складав 40,6 Бк/кг у 1994 р., 49 Бк/кг у 1997 р. та 52,2 Бк/кг – у 2000 р. У той же час у деяких населених пунктах відмічалось перевищення допустимих рівнів ^{137}Cs у картоплі.

Як свідчать дані табл. 2, рівні радіоактивного забруднення молока у господарствах індивідуального сектора Волинської області у 1991–2004 рр. були найвищими та перевищували допустимі рівні.

Таблиця 2

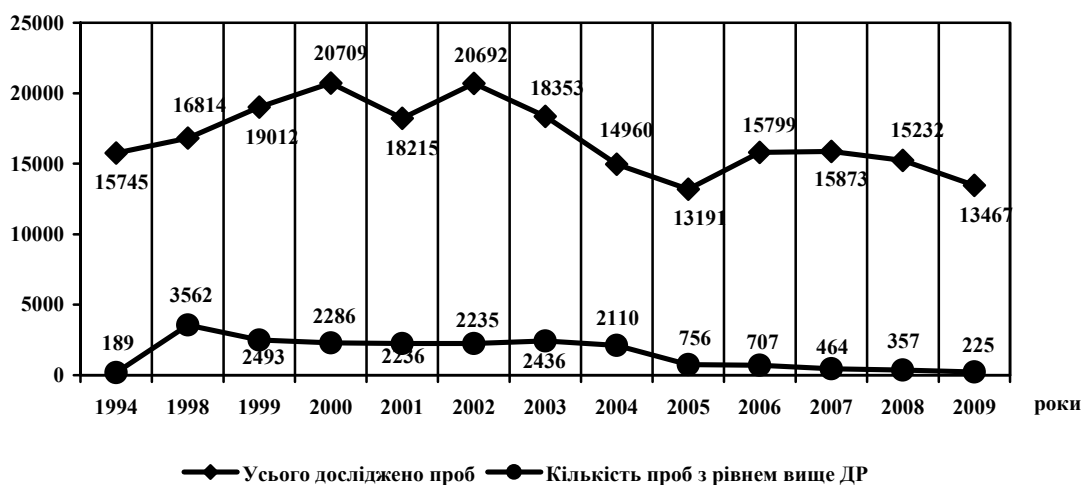
Динаміка середніх рівнів радіоактивного забруднення молока з господарств індивідуального сектора населених пунктів Волинської області (Бк/л) (1991, 1994, 1997 рр. – вміст $^{137}\text{Cs}+^{134}\text{Cs}$; 2000, 2004, 2008 рр. - вміст ^{137}Cs)

Райони	Зони забруднення	Роки					
		1991	1994	1997	2000	2004	2008
Камінь-Каширський	3	467±19	204±2,9	180±1,5	159±1,0	117±1,1	42±1,2
Любешівський	3	463±48	181±1,4	221±3,4	199±2,3	130±1,2	42±2,2
Маневицький	2	311±25*	437±53	310±15	423±50	-	-
		322±18**	440±46	324±55	301±26	-	-
	3	477±15	181±5,1	195±5,6	197±3,1	154±2,1	54±3,1

Примітки: * - с. Галузія, ** - с. Прилісне

Тільки з 2007–2008 рр. середній вміст ^{137}Cs у молоці у переважній більшості населених пунктів не перевищував допустимі рівні. Проте у селах Галузія та Серхів Маневицького району й с. Лобна Любешівського району ще спостерігались середні значення питомої активності ^{137}Cs у молоці вище допустимого рівня (100 Бк/л). У с. Галузія у 2007 р. вони досягали 156 Бк/л, с.

Серхів – 154 Бк/л, у 2008 р. – 133 Бк/л та 121 Бк/л, відповідно. У цілому по області у 1991 р. було виявлено перевищення тимчасово допустимих рівнів забруднення молока (ТДР-91) радіоцезієм у 340 пробах, або кожній четвертій пробі. З 1998 р. спостерігається зменшення кількості проб із підвищеним його вмістом (рис.).



Результати спектрометричних досліджень харчових продуктів, проведених у Волинській області у 1991-2009 рр.

Вміст ^{90}Sr у досліджуваних пробах молока у період 1991-2008 рр. був нижче мінімально дозволених величин.

Отримані дані свідчать, що основним дозуючим фактором опромінення жителів Волинської області у 1991-2004 рр. є продукти місцевого виробництва, зокрема молоко.

Вивчення стану забезпечення чистими про-

дуктами харчування жителів РЗТ як одного із контрзаходів у системі протирадіаційного захисту населення свідчить (табл. 3), що найкраща ситуація із постачанням чистими продуктами спостерігалась у 1991 р. Але навіть у 1991 р. Волинська область по жодній із груп харчових продуктів фактично не отримала всю кількість продуктів від виділених фондів.

Таблиця 3

Надходження основних груп чистих харчових продуктів для продажу населенню Волинської області, яке постраждало внаслідок Чорнобильської катастрофи, центнери

Групи харчових продуктів	Виділено фондів	Фактично надійшло	% від виділених фондів
1991 р.			
Молоко та молочні продукти	181575	171227	94,3
М'ясо та м'ясні продукти	17148	14143	82,5
Риба та рибопродукти	11042	4067	36,8
1994 р.			
Молоко та молочні продукти	-	26340	-
М'ясо та м'ясні продукти	-	105	-
Риба та рибопродукти	-	-	-
1997 р.			
Молоко та молочні продукти	-	-	-
М'ясо та м'ясні продукти	-	-	-
Риба та рибопродукти	-	-	-
2000 р.			
Молоко та молочні продукти	-	4716	-
М'ясо та м'ясні продукти	-	3600	-
Риба та рибопродукти	-	188	-
2003 р.			
Молоко та молочні продукти	-	21864	-
М'ясо та м'ясні продукти	-	5370	-
Риба та рибопродукти	-	840	-

Примітка: - тут і далі відомостей немає

Молока та молочних продуктів було отримано 94,3%, м'яса та м'ясопродуктів – 82,5%, а риби та рибопродуктів - усього 36,8% від виділених фондів.

Отримані дані також свідчать, що в подальшому ситуація не поліпшилася. Починаючи з 1994 р., інформації про фонди, що виділялись кожній із постраждалих областей, у т.ч. Волинській, не було. Натомість існувала інформація

про фактичне надходження чистих продуктів харчування.

Як видно із табл. 4, тільки у 1991 р. населення Волинської області отримало достатню кількість молока та молочних продуктів – 141,7% від фізіологічних норм споживання, у подальшому кількість цих продуктів поступово знижувалась й була недостатньою.

Забезпечення основними групами чистих харчових продуктів громадян Волинської області, які постраждали внаслідок ЧК (на одну особу старше 14 років), кг/міс.

Групи харчових продуктів	Показник	1991	1994	1997	2000	2003
Молоко і молочні продукти	кг/міс.	17,14	2,58	-	0,34	1,51
	%	141,7	21,3	-	2,81	12,48
М'ясо і м'ясопродукти	кг/міс.	1,41	0,01	-	0,26	0,37
	%	21,86	0,15	-	4,03	5,74
Риба та рибопродукти	кг/міс.	0,41	-	-	0,02	0,05
	%	23,43	-	-	1,14	2,86

Що стосується надходження м'яса та м'ясних продуктів, то в 1991 р. Волинська область отримала лише 82,5% від виділених фондів, у 1994 р. взагалі відсутня інформація про фактичне надходження цієї важливої для харчування групи продуктів. У подальшому їх надходження і, як наслідок, споживання було значно нижчим від фізіологічних норм.

За даними державної статистики, у 1994 р. у Волинську область фактично надійшло 26340 ц молока і молочних продуктів у перерахунку на молоко, 105 ц м'яса та м'ясних продуктів. Риби та рибопродуктів у 1994 та 1997 рр. область не отримувала зовсім. Аналіз даних щодо забезпечення жителів області рибою та рибними продуктами свідчить, що й у наступні роки кількість цих важливих за значенням продуктів харчування, яким притаманні радіозахисні властивості, у раціонах постраждалого від іонізуючого випромінювання населення була значно меншою за необхідну.

ВИСНОВКИ

1. За даними дозиметричної паспортизації, рівні радіоактивного забруднення молока ^{137}Cs у господарствах індивідуального сектору Волинської області перевищували допустимі рівні у 1991-2004 рр. Найбільш високі рівні забруднення молока відмічались у населених пунктах зони безумовного (обов'язкового) відселення до 2000 р.

2. В умовах Волинської області основним компонентом, що формує внутрішнє опромінення населення, є продукти місцевого виробництва, в першу чергу, молоко та м'ясо.

3. Вміст ^{90}Sr у молоці та картоплі у всі роки спостережень був нижче мінімально детектованих величин і не міг впливати на формування доз внутрішнього опромінення.

4. Передбачене національним законодавством забезпечення чистими продуктами харчування жителів Волинської області України у період з 1991 по 2003 рр. проводилось незадовільно і було неповним.

5. Фізіологічним нормам споживання для осіб, що проживають на радіоактивно забруднених територіях, відповідало лише забезпечення молоком і молочними продуктами жителів Волинської області у 1991 р. У наступні роки воно було значно нижчим від фізіологічних норм.

6. Постачання м'яса та риби ні в один з років не забезпечувало фізіологічні норми харчування громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи.

7. За отриманими даними можна вважати, що стан забезпечення чистими продуктами харчування в практиці протирадіаційного захисту населення радіоактивно забруднених територій для запобігання внутрішньому опроміненню не досягав визначеної мети.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бюлетень радіаційного стану критичних населених пунктів на забруднених радіонуклідами територіях України / В.О. Кашпаров, С.М. Лундин, В.П. Лапшин. – К., 2009. – 106с.
2. Ведення сільськогосподарського виробництва на територіях, забруднених внаслідок Чорнобильської катастрофи, у віддалений період (рекомендації) / за заг. ред. Б.С.Прістера. – К.: Атіка - Н, 2007. – 196с.
3. Виконання програми по ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС / Державний комітет статистики України. – К.: Держкомстат України, 1991. – 23 с.
4. Виконання програми по ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС / Державний комітет статистики України. – К.: Держкомстат України, 1994. – 32 с.
5. Виконання програми по ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС / Державний комітет статистики України. – К.: Держкомстат України, 1997. – 55с.
6. Виконання програми по ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС / Державний комітет статистики України. – К., 2000. – 53с.
7. Виконання програми по ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС / Державний комітет статистики України. – К., 2003. – 16с.
8. Віддалені наслідки впливу іонізуючого випромінювання: матеріали міжнар. наук.-практ. конф: тези доп. 23-25 травня 2007 р., Київ, Україна. – К.: ЗАТ “НІЧЛАВА”, 2007. – 322с.
9. 20 років Чорнобильської катастрофи: підсумки та перспективи // Збірка матеріалів до парламентських слухань у Верховній раді України 26 квітня 2006 року. – К.: Парламентське вид-во, 2006. – 640с.
10. Допустимі рівні вмісту радіонуклідів ^{137}Cs і ^{90}Sr у продуктах харчування та питній воді. Гігієнічний норматив ГН 6.6.1.1-130-2006. [Чинний від 2006–05–03]. — К., 2006. – 22с.
11. ПРЕС-РЕЛІЗ до 25-х роковин Чорнобильської катастрофи, парламентських слухань «Сучасний стан та актуальні завдання подолання наслідків Чорнобильської катастрофи» / МОЗ України. 14.03.2011. – 8с.
12. Про додаткові заходи щодо ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи: указ Президента України №348/93 від 21 серпня 1993 р. // Соціальний, медичний та протирадіаційний захист постраждалих в Україні внаслідок Чорнобильської катастрофи. офіційне видання. - К., 2001. - С.335-337.
13. Про норми харчування та часткову компенсацію вартості продуктів для осіб, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи: постанова Кабінету Міністрів України № 258 від 21 травня 1992 р. // Соціальний, медичний та протирадіаційний захист постраждалих в Україні внаслідок Чорнобильської катастрофи. офіційне видання. - К., 2001. - С. 258-265.
14. Про правовий режим території, що зазнала радіоактивного забруднення внаслідок Чорнобильської катастрофи: закон України, № 791а-ХІІ від 27 лютого 1991 р. в редакції Закону № 182/97-ВР від 04.04.97 р. // Соціальний, медичний та протирадіаційний захист постраждалих в Україні внаслідок Чорнобильської катастрофи: офіційне видання. - К., 2001. - С. 272-282.
15. Про статус і соціальний захист громадян, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи: закон України, №796 ХІІ від 28 лютого 1991 р. [Електронний ресурс].– Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua>
16. Радіологічний стан територій, віднесених до зон радіоактивного забруднення (у розрізі районів) / за заг. ред. В.І.Холоші. – К., 2008. – 55 с.
17. IAEA International Atomic Energy Agency. Environmental consequences of the Chernobyl accident and their remediation: twenty years of experience. Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group "Environment" (EGE). – Vienna: IAEA, 2006. – 166 p.



УДК 662.664:661.1:349.23:616-006

Н.Д. Дзигал*,
В.В. Євтушенко**,
Л.Г. Кондакова*,
Г.П. Єсін*,
В.М. Корнілов*,
Н.М. Іващенко*,
М.В. Гуржий***,
І.І. Догадаєва*

УМОВИ ПРАЦІ ТА ОНКОЛОГІЧНА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ ПРАЦІВНИКІВ КОКСОХІМІЧНОГО ЗАВОДУ

Дніпропетровська міська санітарно-епідеміологічна станція*

(гол. лікар – к. мед. н. О.П. Штепа)

Дніпропетровська державна медична академія**

(ректор – академік АМН України, проф. Г.В. Дзяк)

Медико-санітарна частина підприємства***

(гол. лікар – О.Г. Молдованова)

Ключові слова: виробництво
коксу, умови праці, канцерогени,
онкологічна захворюваність,
медичні огляди, лабораторний
контроль, санітарно – гігієнічна
паспортизація

Key words: manufacture of coke,
labour terms, carcinogens, oncologic
morbidity, physical examinations,
laboratory control, sanitary-
hygienical passport system

Резюме. Проведена комплексная оценка условий и характера труда работников коксохимического завода. По показателям условий и характеру труда основные профессиональные группы относятся к 3-му классу 1, 2, 3, 4 степени вредности в соответствии с Гигиенической классификацией труда. Анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности и результатов медицинских осмотров работников показал, что онкологическая патология встречается среди работников профессий, которые контактируют с канцерогенами. Медицинские осмотры недостаточно целенаправлены на выявление профессионального рака. Лабораторный контроль за условиями труда работников недостаточен. По результатам исследований проводится санитарно-гигиеническая паспортизация онкоопасных производств в городе.

Summary. Complex estimation of character and labour terms of coke-chemical plant workers was carried out. By the indices of character and labor terms are related to 3-d class of 1, 2, 3, 4 degree of harmfulness according to Hygienic classification of labour. Analysis of morbidity with temporal loss of ability to work and that of medical check-ups showed that oncologic pathology occurs in workers, working in contact with cancerogens. Medical check-ups are insufficiently directed to revealing of occupational cancer. Laboratory control over working terms is insufficient either. By the results of investigation sanitary-hygiene certification of oncologically-dangerous works is carried out.

Проблемі "професійного раку" приділяється велика увага на міжнародному рівні. Під егідою Міжнародного агентства з дослідження раку – МАДР (International Agency for Reseach of Cancer – IARC) систематично проводиться дослідження ролі виробничих канцерогенів у виникненні злоякісних новоутворень і розробляються заходи щодо профілактики. Це зумовлено тим, що злоякісні новоутворення - головна причина смертності дорослого населення від хвороб в усіх економічно розвинених країнах світу. До переліку виробництв, процесів і професій, для яких канцерогенна небезпека доведена (IARC, 2006), увійшло виробництво коксу зі встановленим або підозрюваним причинним агентом: бенз(а)пірен, продукти коксування вугілля з локалізацією пухлини в легенях, сечовому міхурі, шкірі. Канцерогенну небезпеку при коксуванні вугілля

пов'язують з виділенням у повітря робочої зони поліциклічних ароматичних вуглеводнів, які утворюються при горінні палива [4]. За даними МАДР (2006), доведений зв'язок між первинною локалізацією онкологічного процесу в органах-мішенях людини – легенях і впливом канцерогенних факторів виробництва коксу. Є відомості про стимуляцію канцерогенезу хімічними факторами довкілля – сірчистим ангідридом, оксидом азоту, фенольними сполуками [5].

Основним ризиком виникнення раку органів дихання є вплив на працівників шкідливих професійних чинників – поліциклічних ароматичних вуглеводнів і газів коксового виробництва [6].

Під керівництвом професора Н.Я. Янишевої співробітниками лабораторії канцерогенних факторів Інституту медичної екології ім. О.М. Марзеєва АМН України були визначені основні дже-

рела утворення канцерогенонебезпечних речовин. Накопичено базу даних щодо вмісту хімічних канцерогенів у повітрі робочої зони металургійних, коксохімічних підприємств, інших виробництв; в органічній сировині (вугілля, нафта, газ), продуктах їх термічної переробки (смоли, пек, мазут, легкі фракції перегонки вугілля, нафти тощо). Вперше у світі розроблені наукові основи гігієнічного нормування хімічних канцерогенів класу поліциклічних ароматичних вуглеводнів і нітрозамінів. Затверджений "Перелік речовин, продуктів, виробничих процесів, побутових та природних факторів, канцерогенних для людини" [9].

За результатами експериментальних робіт, проведених під керівництвом професора Н.Я. Янишевої і І.О. Черниченко (1977, 1985), обґрунтовано ряд загальнотеоретичних положень. У разі одночасного впливу канцерогену й інших хімічних речовин і сполук у помірно токсичних дозах і в дозах, близьких до мінімально активних, спостерігалася активізація канцерогенезу, яка залежала від дози і режиму надходження модифікаторів в організм. Деякі речовини, які не мають канцерогенної активності, при надходженні в організм можуть активізувати дію слабких доз канцерогенних речовин, які тим або іншим шляхом потрапили в організм. Сучасні уявлення про етіологію злоякісних пухлин у людини базуються на багатопрофільному підході, згідно з яким кожна канцерогенна речовина або фактор посилює дію іншого [5].

Дослідження робітників, які обслуговують коксові печі, проведене в США, показало високу їх смертність внаслідок раку легенів. Спостерігався тісний зв'язок між тривалістю і інтенсивністю дії димів коксових печей і випадками раку. При цьому відзначалося також значне збільшення смертності від раку простати і нирок. В інших епідеміологічних дослідженнях робітників даного контингенту виявляли підвищення частоти випадків раку легенів та сечового міхура. Ряд авторів вважає, що основною причиною підвищення онкологічної захворюваності і смертності робітників сталеливарного і коксового виробництва є поліциклічні ароматичні вуглеводні, які забруднюють повітря робочої зони [2].

Згідно з дослідженнями МАДР і відповідно до гігієнічних нормативів Міністерства охорони здоров'я України, виробництво коксу віднесене до процесів, канцерогенна небезпечність яких є, безумовно, доведеною [8]. Пов'язано це з тим, що у повітрі робочої зони присутні хімічні речовини, які мають канцерогенну дію: пил вуглецю,

кам'яновугільні смоли, сажа, кремнію діоксид кристалічний, бензол, сполучення миш'яку, поліциклічні ароматичні вуглеводні, кислота сірчана, антрацен, фенантрен, нафталін [5].

У формування несприятливого фону виробничого середовища вносять свій вклад і фізичні фактори: перепади температури повітря, шум, вібрація, інфрачервоне випромінювання. Такий комплекс несприятливих факторів підвищує ризик захворювання раком легень, шкіри, сечового міхура, нирок [3].

Найважливішим завданням у боротьбі з "професійним раком" є реалізація вторинної профілактики, що полягає у виявленні при проведенні медичних оглядів працюючих в умовах канцерогенної небезпеки передракових захворювань і онкологічної патології на ранніх її стадіях. Відповідно, особи з такою патологією не повинні допускатися до робіт з канцерогенними агентами. На практиці, однак, встановлення діагнозу у хворих "професійним раком", як правило, відбувається з неприпустимим запізненням. Так, у 73,6% хворих захворювання було виявлене на III і IV стадіях, і в жодному випадку – на I стадії. Внаслідок того, що більшість хворих з "професійним раком" знаходяться в пенсійному віці і не проходять профілактичні медичні огляди на підприємстві, а диспансерний нагляд за їх здоров'ям лікувально-профілактичними закладами за місцем проживання практично відсутній, онкологічна патологія у них діагностується на пізніх стадіях або посмертно, і в більшості випадків розцінюється як не пов'язана з умовами праці. У комплексі це і зумовлює низькі рівні захворюваності "професійним раком". Проведені дослідження дають усі підстави стверджувати, що в Україні офіційні відомості про захворюваність робітників "професійним раком" вкрай занижені – він виявляється лише у 0,01-0,02% від загальної кількості усіх вперше виявлених випадків онкологічних захворювань, у той же час в інших країнах, за даними МОП, ця цифра складає від 5,0 до 40,0% [4].

Протягом 1992-2005 рр. кількість офіційно зареєстрованих в Україні хворих професійним раком склала 185 осіб (7-26 випадків за рік). Їх частина у загальному рівні онкологічних захворювань в Україні – 0,04-0,016%, що на фоні значної кількості робітників, які працюють у шкідливих умовах, і значного загального рівня онкологічної патології є показником неповного виявлення цієї професійної патології [5].

В Україні створена система обліку і реєстрації хворих професійними захворюваннями АІС "Профзахворюваність" МОЗ України. Проте дані

цієї системи неможливо використовувати для оцінки ризику професійнозумовленої онкологічної патології в країні, оскільки вона містить лише інформацію про хворих, яким встановлений діагноз „професійний рак”, а це дуже незначна частина усіх онкологічних хворих. В Україні також зовсім відсутня система обліку і реєстрації працівників, на яких впливає виробнича канцерогенна небезпека. Усе це не дає можливості проводити оцінку ризиків і управляти канцерогенною небезпекою, яка формується на виробництвах [4].

Сучасні епідеміологічні дослідження довели зв'язок між роботою на більшості канцерогенонебезпечних виробництв і ризиком виникнення злоякісних новоутворень серед тих, хто працює [5].

Встановлено, що періодичність медичних оглядів працюючих на онкобезпечних виробництвах має бути: в лікувально-профілактичних закладах (ЛПЗ) щороку, в центрах профпатології – не рідше 1 раз у 3 роки, а при підозрі на формування онкопатології – щороку. Така частота медичних оглядів забезпечує ефективне динамічне спостереження за темпами прогресування онкологічної патології, починаючи з її доклінічної стадії. Своєчасність встановлення діагнозу професійного раку пов'язана також з повнотою нормативно-правового документу, який регламентує експертизу встановлення професійного раку в Україні, - "Перелік професійних захворювань" (2000). Аналіз його відповідності сучасним науковим даним і міжнародним нормам показав, що в VII розділі цього документу "Злоякісні новоутворення (професійний рак)" включено 13 найменувань онкологічних захворювань, тоді як МАДР доведено залежність між впливом на людину канцерогенних факторів і виникненням у неї 28 первинних анатомічних локалізацій злоякісних новоутворень (дефіцит 53,6% локалізацій) [5].

Маніфестація клінічних форм онкологічної патології органів дихання у хворих професійною пиловою патологією органів дихання відмічається через 2-11 років після встановлення професійного характеру захворювання органів дихання, проте ці випадки не реєструються як "професійний рак" [6].

Реалізація заходів, що полягають у контролі за експозицією працюючих з канцерогенними агентами, їх раціональний медичний відбір для виконання таких робіт, раннє виявлення у них онкологічної патології, своєчасне встановлення і реєстрація "професійного раку" зможе забез-

печити ефективну боротьбу з цією тяжкою професійною патологією [4].

Одним з перспективних напрямів первинної і вторинної профілактики професійного раку є раціональний відбір працівників для роботи в канцерогенонебезпечних умовах і рання діагностика виникнення у них передпухлинних захворювань і злоякісних новоутворень [5].

При проведенні попереднього медичного огляду при прийомі на роботу з ризиком розвитку алергійних і онкологічних захворювань обов'язковий спадковий анамнез [10].

Метою даної роботи стало комплексне вивчення умов праці і онкологічної захворюваності на коксохімічному підприємстві, визначення ролі медичних оглядів для виявлення ранніх ознак онкологічної патології і передракових захворювань, впровадження санітарно-гігієнічної паспортизації виробництва для динамічного спостереження за змінами в умовах праці і стані здоров'я працівників онкобезпечних професій, організація контролю за виконанням оздоровчих заходів з боку установ санепідслужби міста і самоконтролю силами підприємства.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для оцінки умов праці на підприємстві були використані дані вимірювань факторів виробничого середовища та трудового процесу, виконаних заводською санітарною лабораторією, лабораторією міської санепідстанції, лабораторією канцерогенних факторів Державної Установи "Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва Академії медичних наук України", за 2006, 2007, 2008 рр., результати атестації робочих місць за умовами праці за 2005, 2009 роки. Фактори досліджувались з використанням загальноприйнятих, затверджених МОЗ України, методів.

Оцінка умов праці робітників проведена відповідно до "Гігієнічної класифікації праці" ГН 3.3.5.-3.3.8; 6.6.1-083-2001р. (ГКП).

З метою визначення взаємозв'язку професійної діяльності зі станом здоров'я проаналізовані результати періодичних медичних оглядів за даними заключних актів лікарської комісії і онкологічна захворюваність на підприємстві у 2008 році.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Технологічний процес отримання коксу полягає в нагріванні кам'яновугільної збагаченої шихти без доступу повітря в печах коксових батарей. Шихта на вугільні вежі коксового цеху подається стрічковими транспортерами по закритих галереях, потім – у завантажувальні вагони і

в камеру коксування із застосуванням пароінжекції. Видача коксу з печей на рампу здійснюється мокрим способом гасильним вагоном.

Основна продукція підприємства: кокс кам'яновугільний, кокс доменний, горішок коксівний, коксова дрібниця. Додаткова продукція: газ коксовий, бензол сирий кам'яновугільний, концентрат германієвий, сірка технічна газова, смола кам'яновугільна, сольвент кам'яновугільний, сольвент-нафта чорна, амонію сульфат, добавка ароматична для моторного палива.

Умови праці на коксохімічному заводі зводяться в основному до спостереження за технологією на всіх етапах переробки вугільної шихти, що зумовлює монотонний характер праці.

Важкість праці машиніста живильника, транспортувальника, рушійника, машиніста з обслуговування силосів і вугільної вежі, машиніста вагоноперекидувача, слюсаря-ремонтника відноситься до 3 класу 1 ступеня шкідливості за кількістю нахилів корпусу – від 108 до 176 за зміну, напруженість праці відноситься до 3 класу 2 ступеня шкідливості – емоційне навантаження у зв'язку з особистим ризиком і відповідальністю за безпеку інших осіб.

Праця робітників коксового виробництва здійснюється в умовах несприятливого мікроклімату. В теплий період року температура повітря перевищує допустимі величини на робочих місцях вогнетривника, дверьового, машиніста коксовиштовхувача, тунельника, машиніста дверізнимальної машини, сортувальника коксу, рамповника, кабінника-кантовника. Найбільш висока температура зафіксована на робочих місцях машиніста дверізнимальної машини, барильєтника, газівника коксових печей, тунельника (до $43^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$). Теплове випромінювання на робочих місцях машиніста дверізнимальної машини, машиніста гасильного вагону досягає $480\text{--}760 \text{ Вт/м}^2$, на робочому місці дверьового – $1800\text{--}2000 \text{ Вт/м}^2$.

У холодний період року прийом і завантаження вугілля проводяться в умовах охолоджуючого мікроклімату. Відносна вологість повітря при цьому перевищує допустиму в цехах коксового, сіркоочистки, ректифікації на 3–20%. Умови праці на основних робочих місцях за показниками мікроклімату відносяться до 3 класу 1, 2, 3, 4 ступенів шкідливості.

В умовах підвищеного рівня шуму, 83-94 дБА, працюють сортувальник коксу, машиніст коксовиштовхувача, машиніст живильника, транспортерник, рушійник, машиніст з обслуговування силосів та вугільної вежі, машиніст вагоноперекидувача. Умови праці працівників цих професій по шуму відносяться до 3 класу 1,2 ступенів шкідливості.

Перевищення ГДК пилу вуглецю від 2,1 до 2,9 разів (умови праці 3 класу 2 ступеня шкідливості) встановлено у цеху вуглепідготовки на робочих місцях дозаторника, рушійника, машиніста живильника, транспортувальника, машиніста мостового перевантажувача, машиніста вагоноперекидувача, електромонтера, слюсаря-ремонтника; перевищення ГДК пилу вуглецю від 1,1 до 2 разів зафіксовано на робочому місці машиніста силосів і вугільної вежі (умови праці 3 класу 1 ступеня шкідливості).

Дані із забруднення повітря робочої зони хімічними речовинами, що мають канцерогенну дію, наведені в таблиці 1. Аналіз результатів досліджень показує, що умови праці робітників за вмістом хімічних речовин не відповідають санітарно-гігієнічним вимогам і відносяться до 3 класу 1, 2 ступенів шкідливості: за концентрацією сірчаної кислоти на робочих місцях вантажника і апаратника отримання сульфату амонію, апаратників нейтралізації, промивки, переробки відходів хімічного виробництва, акумуляторників; за концентрацією бензолу – на робочих місцях апаратників перегонки сирого бензолу і промивки, слюсаря-ремонтника; за концентрацією бенз(а)пірену – на робочих місцях машиністів вуглезавантажувального вагону і коксовиштовхувача, люкового, барильєтника, апаратника малотонажної продукції.

Встановлено також, що атмосферне повітря в районі димарів коксових батарей забруднене бенз(а)піреном у концентраціях, що перевищують ГДК у 3,87–9,0 разу. Це свідчить про можливість попадання значних концентрацій канцерогенних речовин у повітря селітебної зони.

Онкологічна захворюваність на підприємстві.

З 1653 робітників коксохімічного підприємства, яке є об'єктом дослідження, періодичним медичним оглядам підлягало 1175 осіб. При цьому в умовах впливу канцерогенних факторів працювало 796 осіб, у тому числі 188 жінок.

При періодичних медичних оглядах за 3 роки виявлено 56 працівників, що мають новоутворення (табл. 2).

Серед хворих 21 жінка з середнім віком $46,8 \pm 1,8$ року. Це робітниці професій: рамповник, маляр, машиніст коксонавантажувальних машин, рушійник цехів коксового, вуглепідготовки, уловлювання, будівельно-монтажного. Повітря робочої зони цих цехів забруднено бензолом, бенз(а)піреном, пилом вуглецю, сажі, діоксиду кремнію кристалічного, парами сірчаної кислоти, формальдегідом. Локалізація пухлин у жінок в основному тіло матки. У двох жінок, які працюють малярами, встановлено захворювання молочної залози.

Вміст шкідливих речовин у повітрі робочої зони коксохімічного заводу

Найменування речовини	Група канцерогенної небезпеки для людини ***	Кількість досліджень	Концентрація, мг/м ³			Клас умов праці за ГКП
			М ± m	максимальна	ГДК	
Вуглецю пил :	—					
- кам'яновугільний		216	3,89 ± 0,35	10,8	6,0	3.1
- коксовий		83	4,12 ± 0,31	11,1	6,0	3.1
- з вмістом діоксиду кремнію кристалічного 5-10%		76	1,63 ± 0,09	11,7	4,0	3.2
Кремнію діоксид кристалічний	1	91	0,8 ± 0,04	1,3	1,0	3.1
*Бенз(а)пірен **	2А	54	0,00018975 ± 0,000013	0,000265	0,00015	3.1
Нафталін **	2Б	68	8,6 ± 0,26	20,5	20	3.1
Аценафтен **	—	36	<н.ч.м.	<н.ч.м.	1,2	1
Фенантрен **	3	36	<н.ч.м.	<н.ч.м.	0,8	1
Бензол	1	445	6,4 ± 0,44	17,1	15	3.1
Кислота сірчана	1	276	0,63 ± 0,046	2,8	1,0	3.2
Миш'яку ангідрид **	1	28	0,006 ± 0,0002	0,009	0,4	2
Марганець	3	49	0,14 ± 0,008	0,26	0,2	3.1
Фенол	3	283	0,27 ± 0,024	0,34	0,3	3.1
Ціаністий водень	3	22	0,19 ± 0,017	0,4	0,3	3.1
Аміак	3	312	17,7 ± 1,23	21,5	20,0	3.1
Сірководень	—	205	8,2 ± 0,49	10,4	10,0	3.1
Ангідрид сірчистий	3	89	8,0 ± 0,36	10,3	10,0	3.1
Азоту діоксид	3	192	1,58 ± 0,03	2,0	2,0	2
Вуглецю оксид	—	213	19,2 ± 1,15	20,0	20,0	2
Толуол	3	380	28,1 ± 1,68	54,9	150,0	2

Примітки: * Бенз(а)пірен віднесений до групи 1 (канцерогенної небезпеки для людини) наказом МОЗ України №25 від 07.02.97 р.; ** Визначення концентрацій бенз(а)пірену, аценафтену, фенантрени і миш'яку проводилися лабораторією канцерогенних факторів ДУ "Інститут гігієни і медичної екології ім. А.М. Марзєєва" відповідно до „Збірника методик з визначення концентрацій забруднюючих речовин в промислових викидах" - Л. Гідромет., 1987; *** Групи канцерогенної небезпеки для людини за оцінкою МАДР: 1 – з доведеною канцерогенністю для людини, 2А – з вірогідною канцерогенністю для людини, 2Б – з ймовірною канцерогенністю для людини, 3 – дані неадекватні

Середній вік чоловіків, у яких виявлено новоутворення, 54,5±2,8 року. У 11 працівників з 35 хворих виявлено новоутворення порожнини рота і у 2 працівників – новоутворення легенів. Захворювання виявлені у працівників професій: вогнетривник, майстер і електромонтер коксового цеху; дробильник цеху вуглепідготовки, слюсарі-ремонтники будівельно-монтажного, ремонтно-механічного і вуглепідготувального цехів, які працюють в умовах забруднення повітря

робочої зони пилом вуглецю, бенз(а)піреном, продуктами сублимації кам'яновугільних смол, сполуками миш'яку, оксидами заліза.

Пухлини шкіри мали місце у 8 працівників різних професій цехів коксового, ректифікації, паросилового, ремонтно-механічного (по одному випадку) і в 3 випадках у акумуляторників автотранспортного цеху, які контактують із сірчаною кислотою.

Відомості про новоутворення (злоякісні, доброякісні, неуточнені), виявлені при медичних оглядах працівників підприємства за 3 роки

Локалізація пухлини	Кількість хворих	Професія	Цех	Шкідливий фактор
Органи дихання (легені)	2	електромонтер	коковий	коковий газ, бенз(а)пірен, сажа, діоксид кремнію кристалічний
		слюсар - ремонтник	вуглепідготовки	діоксид кремнію кристалічний
Органи травлення (ротоглотка, шлунок, печінка, пряма кишка, підшлункова залоза).	17	слюсар – ремонтник, вогнетривник, старший майстер	коковий	коковий газ, бенз(а)пірен, сажа, діоксид кремнію кристалічний
		рушійник, слюсар - ремонтник	вуглепідготовки	діоксид кремнію кристалічний
		слюсар - ремонтник	будівельно - монтажний	бензол, діоксид кремнію кристалічний, формальдегід, пил деревини
		слюсар - ремонтник, токар	ремонтно-механічний	залізо, оксид заліза, масла мінеральні нафтові, хром, пил деревини
Сечостатева система (сечовий міхур, матка, молочна залоза)	18	рампівник	коковий	бенз(а)пірен, сажа, діоксид кремнію кристалічний
		рушійник	вуглепідготовки	діоксид кремнію кристалічний
		машиніст коксо-навантажувальної машини	уловлювання	бензол, бенз(а)пірен, кислота сірчана, аценафтен, пірен
		лаборант	екологічна лабораторія	кислота сірчана, бензол
		маляр, слюсар- ремонтник, табельник	будівельно-монтажний	бензол, діоксид кремнію кристалічний, формальдегід, пил деревини
		токар	ремонтно-механічний	залізо, оксид заліза, масла мінеральні нафтові, хром, пил деревини
		бухгалтер контролер	заводу управління паросиловий	
Шкіра, підшкірна клітковина, волосиста частина голови, м'які тканини тулуба	18	заступник начальника цеху, вогнетривник, рампівник	коковий	бенз(а)пірен, сажа, діоксид кремнію кристалічний
		бригадир, начальник зміни апаратник	вуглепідготовки	діоксид кремнію кристалічний
		слюсар - ремонтник	ректифікації	кислота сірчана, бензол, аценафтен
		токар	будівельно-монтажний	бензол, діоксид кремнію кристалічний, формальдегід, пил деревини
		токар	ремонтно-механічний	залізо, оксид заліза, масла мінеральні нафтові, хром, пил деревини
		аккумуляторник	автотранспортний	масла мінеральні нафтові, вихлопні гази, сірчана кислота
		економіст	заводу управління	
старший майстер	паросиловий			
Кров	1	начальник зміни	паросиловий	

Із загальної кількості випадків новоутворень (56) злоякісні новоутворення виявлені у 20 працівників з локалізацією в ротоглотці (6 випадків); у легенях, прямій кишці, шлунку, молочній залозі, шкірі (по 2 випадки); у сечовому міхурі, підшлунковій залозі, печінці, крові (по 1 випадку).

Із загальної кількості працівників, у яких виявлені злоякісні захворювання, тільки один, слюсар-ремонтник, був направлений на консультацію і дообстеження в міський Центр професійної патології, а потім в НДІ промислової медицини, де йому встановили остаточний діагноз – професійний рак сечового міхура від дії бензолу.

Установлено, що онколог бере участь у попередніх та періодичних медичних оглядах працівників коксохімічного підприємства лише останнім часом у зв'язку з новим "Порядком проведення медичних оглядів працівників певних категорій", затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України № 246 від 21 травня 2007р. До комісії медико-санітарної частини підприємства онколог залучається з іншого лікувально-профілактичного закладу. Підвищення кваліфікації з профпатології лікарі-онкологи, як правило, не мають, тому вони не вивчають професійний анамнез в онкологічних хворих і, відповідно, не направляють їх на консультацію до профпатолога, вважаючи, що це не має значення для прийняття рішень при діагностиці, лікуванні і визначенні прогнозу перебігу захворювання. У зв'язку з цим при медичних оглядах працівників відсутня настороженість на професійну етіологію раку.

Для зниження рівня професійної онкологічної захворюваності в місті Дніпропетровську вперше проводиться санітарно-гігієнічна паспортизація канцерогенонебезпечних виробництв відповідно

до міської "Програми щодо профілактики професійного раку на 2008-2009 рр".

Отримана в ході паспортизації інформація використовується для розробки профілактичних заходів, направлених на запобігання шкідливій дії канцерогенних факторів на організм працюючих, дозволяє, в деякій мірі, управляти канцерогенною небезпекою на підприємствах.

ВИСНОВКИ

1. При комплексній гігієнічній оцінці згідно з Гігієнічною класифікацією умови праці на коксохімічному підприємстві відносяться до 3 класу 4 ступеня шкідливості. Повітря робочої зони забруднене канцерогенними хімічними речовинами, концентрації яких на основних робочих місцях перевищують гранично допустимі та оцінюються 3 класом 1 та 2 ступеня шкідливості.

2. На коксохімічному підприємстві 71,0% робітників працюють у шкідливих та важких умовах, з них 67,7% підлягають впливу канцерогенних факторів (16,0% – жінки).

3. Несприятливі умови праці на коксохімічному підприємстві підвищують ризик виникнення онкологічних захворювань. Серед працівників, які підлягають періодичним медичним оглядам, за 3 роки виявлено 4,8% осіб, що мають новоутворення. Середній вік жінок з новоутвореннями ($46,8 \pm 1,8$ року) значно нижчий, ніж у чоловіків ($54,5 \pm 2,8$ року). Разом з тим, при медичних оглядах працюючих у канцерогенонебезпечних умовах у лікарів відсутня настороженість на професійну етіологію раку.

4. Для планування та проведення профілактичних заходів, направлених на зниження рівня професійної онкологічної захворюваності, доцільно проводити санітарно-гігієнічну паспортизацію канцерогенонебезпечних виробництв.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гігієнічна класифікація праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу: затверджено наказом МОЗ України 27.12.2001 р. №528. – К., 2001. – 46 с.

2. Добровольський Л.О. Професійний рак: історія, епідеміологія, канцерогенні реєстри / Л.О. Добровольський, І.Г. Белашова, К.Л. Радванська // Медицина праці. – 2007. – №1. – С. 53-57.

3. Комплексний аналіз мутагенної і канцерогенної небезпеки умов праці на Кемеровському АТ

«Кокс» / В.І. Мініна, С.А. Ларін, С.О. Мун, О.Н. Глушков [та ін.] // Медицина праці – 2006.–№11.–С.19-25.

4. Кундіев Ю.И. Проблема канцерогенной опасности и профессиональной онкологической патологии («профессионального рака») / Ю.И. Кундіев, А.М. Нагорная, Д.В. Варивончик // Профессиональное здоровье в Украине. Эпидемиологический анализ. – К.: Авиценна, 2007. – С. 209-258.

5. Кундіев Ю.И. //Професійний рак: епідеміологія та профілактика / Ю.И. Кундіев, А.М. Нагорна, Д.В. Варивончик. – К., 2006. – С.20-143, 274-312.

6. Нагорна А.М. Професійна пилова патологія та ризик розвитку злоякісних новоутворень органів дихання / А.М. Нагорна, Д.В. Варивончик // Укр. журнал з проблем медицини праці. – 2006. – №2. – С.8 -15.

7. Организация и проведение санитарно-гигиенической паспортизации канцерогеноопасных производств: метод. указания, утвержденные главным гос. сан. врачом Российской Федерации 02.03.1998г.

8. Перелік професійних захворювань: затверджено постановою КМ України від 08.11.2000 р. №1662. – К., 2000. – 23 с.

9. Перелік речовин, продуктів, виробничих процесів, побутових та природних факторів, канцерогенних для людини. Державний гігієнічний норматив: затверджений наказом МОЗ України від 13.01.2006 р. №7. – К., 2006. – 14с.

10. Порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій: затверджений наказом МОЗ України від 21.05.2007 р. №246. – К., 2007. – 112с.



УДК 616-036.83/.86-036.1:615.851

**А.В. Інатов,
В.О. Павлов,
С.М. Мороз,
І.П. Куш**

ОСНОВИ ОПТИМІЗАЦІЇ РЕАБІЛІТАЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ ІНВАЛІДІВ З ХРОНІЧНИМИ СОМАТИЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

*Український Державний НДІ медико-соціальних проблем інвалідності
Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова*

Ключові слова: інвалідність,
реабілітаційний потенціал,
індивідуальна і групова
психотерапія

Key words: disability, rehabilitative
potential, individual and group
therapy

Резюме. В статті проаналізовано патогенне впливання патопсихологічних і психопатологічних факторів у больових з різними соматичними захворюваннями, які можуть бути визначені як неспецифічні фактори ризику розвитку і посилення соматичної патології. Виявлені основні напрями змін у структурі особистості і психічних проявів у даних больових. Отримані результати дозволяють визначити необхідність включення специфічних лікувально-реабілітаційних заходів у роботу з больовими з різною соматичною патологією на всіх етапах організації такої допомоги. Психотерапія повинна бути важливим компонентом надання реабілітації для даного контингенту больових.

Summary. The article analyzes the pathogenic effect of pathopsychological and psychopathological factors in patients with various somatic diseases that may be defined as non-specific risk factors for the development and strengthening of somatic pathology. The basic directions of changes in the structure of personality and psychic manifestations in these patients are revealed. The results obtained allow to determine the need of inclusion of specific treatment and rehabilitation measures in dealing with patients with various somatic diseases at all stages of organizing of such assistance. Psychotherapy should be an important component in the provision of rehabilitation for this group of patients.

Високий рівень інвалідизації населення працездатного віку внаслідок соматичних захворювань свідчить про актуальність цієї медико-соціальної проблеми в Україні. Удосконалення медико-соціальної експертизи і реабілітації інвалідів дозволить багато в чому поліпшити показники інвалідності унаслідок соматичних захворювань.

Лікування власне соматичного захворювання на сьогоднішній день відповідає можливостям світової медицини і не передбачає істотних зрушень у поліпшенні стану цих хворих. Це визначає необхідність шукати нові можливості в підвищенні реабілітаційного потенціалу цих хворих.

Будь-яке важке, пролонговане в часі соматичне захворювання, навіть якщо в його виникненні психогенні чинники не зіграли істотної ролі, само по собі є ваговим психотравмуючим чинником і не може бути незначущим для повсякденного життя людини [4, 5]. Соматична патологія впливає на всі сторони психічної діяльності людини, і дія цього чинника, безумовно, посилюється в ситуації встановлення інвалідності [4, 5, 7, 8].

У свою чергу, погіршення психічного стану внаслідок сукупної дії психопатологічних і патопсихологічних феноменів негативно впливає на перебіг соматичного захворювання, за принципом того, що взаємного обтяжило, і значно знижує реабілітаційні можливості пацієнта.

Відомо, що хронічному соматичному захворюванню супроводять неспихотичні психічні розлади різної міри вираженості, що впливають на перебіг і прогноз основного соматичного захворювання. Саме тому вивчення супутніх психічних розладів при різних соматичних захворюваннях стає останніми роками усе більш актуальною проблемою і привертає увагу більшої кількості дослідників [1, 2, 3, 6].

Вочевидь, що поліпшення психічного стану інвалідів у процесі загальної реабілітації має не менш важливе значення, ніж вплив на інші наслідки патологічного процесу [4, 5]. У зв'язку з цим доцільним на тлі терапії основного соматичного захворювання є використання психофармакологічних, психотерапевтичних і інших методів дії на психічну сферу інваліда, а також заходів медико-соціальної реабілітації, які можуть значно вплинути на психічний стан інва-

лідів і тим самим прискорити відновлення їх здоров'я [4, 9].

Все вищевикладене визначило проблему вибору терапевтичної стратегії лікування і реабілітації інвалідів з хронічними соматичними захворюваннями з урахуванням неспсихотичних психічних розладів як неспецифічних чинників зниження реабілітаційного потенціалу. Таким чином, метою нашого дослідження є оцінка ефективності комплексної терапії соматичної патології з включенням психофармакологічного і психотерапевтичного лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Виходячи з вищевикладеного, була відібрана група інвалідів унаслідок різних соматичних захворювань, які знаходилися на реабілітації в соматичних відділеннях Українського Державного НДІ медико-соціальних проблем інвалідності. Після огляду психіатра їм був виставлений діагноз того або іншого неспсихотичного психічного розладу, оскільки вони пред'являли різні скарги на психічну сферу. Всього було обстежено 82 людини. Терапевтичні діагнози були представлені хронічним гломерулонефритом і хронічним гепатитом, кардіологічні – гіпертонічною хворобою і ішемічною хворобою серця. Серед обстежених було 48 чоловіків і 34 жінки у віці від 41 до 56 років, що мають 3 групи інвалідності. Інваліди були направлені у психосоматичне відділення Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова для детальнішого клініко-психопатологічного і психопатологічного обстеження, проведення лікування.

Кожен з досліджуваних оглядався двічі з мінімальним інтервалом між обстеженнями 3 місяці. Інвалідам був проведений стандартний клініко-психопатологічний огляд з виділенням провідного психопатологічного клінічного синдрому. Потім в інвалідів оцінювався рівень депресивності за шкалою Монтгомері-Асберга для оцінки депресії (MADRS), з причини того, що найбільш частими скаргами інвалідів, що пред'являються, були скарги депресивного регістру [1]. Діагностика проводилася за допомогою оцінної шкали Монтгомері-Асберга для оцінки депресії (MADRS), яка відрізняється стислістю і легкістю вживання, надійністю оцінки депресивного стану і достатньою чутливістю і точністю відносно оцінки динаміки стану. Методика відноситься до об'єктивних шкал, оцінка ґрунтується на клінічному інтерв'ю від найменш прямих до уточнюючих питань про стан і міру його тяжкості. Рівень депресивності за допомогою шкали MADRS оцінювався у момент

вступу в стаціонар і на момент повторного огляду після 3-4 місяців лікування. У відповідності до отриманих результатів проводилися медикаментозні призначення, рекомендувалася підтримуюча психотерапія. Інваліди, що потребували стаціонарного лікування депресії, для подальшого лікування були направлені в психосоматичне відділення Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова.

Діагностика проводилася на рівні симптомів і синдромів. Відповідно до результатів обстеження і згоди пацієнтів на додаткову медикаментозну терапію хворі були розділені на 3 групи:

1. Група включала 13 інвалідів унаслідок терапевтичної і кардіологічної патології, що відмовилися від будь-якого додаткового лікування, що приймали лише традиційні курси лікування з приводу соматичної хвороби.

2. Група включала 31 інваліда, що приймали медикаменти, у тому числі і призначені психіатром.

3. Група, що складається з 28 хворих, які приймали медикаменти, у тому числі і призначені психіатром, у поєднанні з індивідуальною або груповою психотерапією.

Відносно медикаментозної терапії перевага була віддана в дозі міліграма у поєднанні з традиційною терапією даних соматичних захворювань. Цей вибір зумовлений тим, що даний препарат володіє широким спектром активності, має мінімальні побічні реакції і поведінкову токсичність, добре поєднується з іншими лікарськими препаратами, не викликає привикання.

Отримані дані оброблялися статистичними методами за допомогою стандартного набору програм Microsoft Excel для ЕОМ.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті клініко-психопатологічного обстеження у всієї групи інвалідів були виявлені різні депресивні синдроми:

- помірний депресивний епізод - у 6 хворих;
- легкий депресивний епізод - у 23 випадках;
- змішаний тривожно-депресивний розлад - у 53 хворих.

За шкалою MADRS у момент вступу в стаціонар високий рівень депресії не був виявлений, депресія середньої тяжкості діагностувалася в 46 (56,1%) обстежених, в останніх рівень депресії був легкої міри, відсутність депресивної симптоматики в даній групі не діагностувалася. Розподіл результатів у групах з терапевтичною і кардіологічною симптоматикою вказаний у таблиці 1.

Таблиця 1

Оцінка депресії в інвалідів внаслідок соматичної патології за допомогою шкали MADRS для оцінки депресії

Міра вираженості депресивної симптоматики	Хворі із захворюваннями серцево-судинної системи (n=41)		Хворі з терапевтичною патологією (n=41)	
	абс. число	%	абс. число	%
Депресивні тенденції не виражені	0	0	0	0
Легкий депресивний епізод	23	56,1	13	31,7
Помірний депресивний епізод	18	43,9	28	68,3
Важкий депресивний епізод	0	0	0	0

У хворих першої групи на всіх подальших етапах обстеження не спостерігалось значних змін психічного стану. Депресивна симптоматика і скарги зберігалися протягом всього перебування в стаціонарі, і на момент виписки і повторних оглядів не було виявлено їх значущих відмінностей від первинного рівня. На тлі цього процес редукції соматичних симптомів перебігав дуже повільно. Перші значущі результати лікування соматичної патології були досягнуті лише до кінця третього тижня терапії. Перебіг хвороби супроводився тимчасовими погіршеннями стану, при ослабленні патологічних соматичних проявів до моменту виписки спостерігалися занепокоєння, відчуття безпорадності перед хворобою.

У хворих другої групи спостерігалось менш виражене зниження рівня депресії. Перші значущі результати були отримані лише до кінця третього тижня, хоча хворі цієї групи відзначали, що ці зміни вони оцінюють як дуже стабільні (табл. 2). Разом з цим, слід зазначити, що в даній групі спостерігалось поліпшення самопочуття хворих, що виражалось у тому числі і у відсутності нападів безпричинної тривоги і пригніченого настрою, хоча вони і не були повністю виключені, хворі вище оцінювали свої шанси на одужання. Також слід зазначити, що хворі виявляли цікавість до продовження лікування за даною схемою.

Таблиця 2

Оцінка депресії в інвалідів внаслідок соматичної патології за допомогою шкали MADRS для оцінки депресії з урахуванням проведеної терапії

Міра вираженості депресивної симптоматики	Хворі із захворюваннями серцево-судинної системи (n=41)		Хворі з терапевтичною патологією (n=41)	
	абс. число	%	абс. число	%
Депресивні тенденції не виражені	16	39,0	9	22,0
Легкий депресивний епізод	21	51,2	17	41,5
Помірний депресивний епізод	4	9,8	15	36,6
Важкий депресивний епізод	0	0	0	0

У хворих третьої групи вже до результату першого тижня терапії спостерігалось значне зниження депресивності - значно знизилася кількість скарг даного напрямку. До моменту виписки у більшості хворих результати за шкалою MADRS вказували на зниження міри вираженості депресивної симптоматики. Все це супроводжувалось значною редукцією психопато-

логічних симптомів, що позитивно позначалось на проведенні соматичної терапії. Практично повністю припинилися сильні перепади артеріального тиску, значно покращали показники ЕКГ-обстеження, спостерігалось загальне поліпшення самопочуття. Максимальне поліпшення стану було досягнуте через 3 тижні проведення терапії, але воно не досягло положення повного

одужання. Після припинення лікування і виписки із стаціонару спостерігалися рецидиви соматичних проявів, які так і не були виключені. Хворим було рекомендований триваліший прийом медикаментів (до півроку і більше) і після виписки з соматичного стаціонару.

У 29 пацієнтів у результаті лікування, що проводиться, через 21 день спостерігалось значне поліпшення стану, що клінічно виражається в редукції психопатологічних симптомів і об'єктивному поліпшенні соматичних показників.

ВИСНОВКИ

1. Лікування супутніх непсихотичних психічних розладів (депресивних розладів зокрема) в інвалідів унаслідок соматичної патології є обов'язковою умовою досягнення найбільшої ефективності всього терапевтичного і реабілітаційного процесу.

2. Підібрана індивідуальним чином, дана терапія значно підвищує ефективність лікування

соматичної патології, подовжує тривалість ремісії, приводить до регресу психопатологічної симптоматики, підвищує рівень реабілітаційного потенціалу інвалідів.

3. Психотерапія є найважливішою складовою повноцінного процесу реабілітації інвалідів з різними соматичними захворюваннями, створення багаторівневої системи психотерапевтичної реабілітації інвалідів унаслідок хронічних соматичних захворювань дозволяє істотно розширити можливості загальної реабілітації, реадaptaції і ресоціалізації інвалідів на всіх етапах реабілітаційного процесу.

4. Спільна діагностична і реабілітаційна робота соматичних відділень Українського Державного НДІ медико-соціальних проблем інвалідності і психосоматичного відділення в даному напрямі довела свою ефективність і доцільність і має бути продовжена.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии / А.Н. Белова. – М.: Просвещение, 2004. – 408 с.

2. Бройтигам В. Психосоматическая медицина / В. Бройтигам, П. Кристиан, М. фон Рад. - М.: Арт, 1999 – 426с.

3. Бурчинський С.Г. Нові аспекти фармакотерапії психосоматичної патології / С.Г. Бурчинський // Ліки. – 2004. – Т. 5, № 6. – С.28-32.

4. Дубницкая Э.Б. Психосоматические соотношения при депрессиях у больных с соматическими заболеваниями / Э.Б. Дубницкая // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000.-Т.2, №2. – С. 40-49

5. Ипатов А.В. Психотерапевтические аспекты индивидуальной программы реабилитации инвалидов с хроническими соматическими заболеваниями и пути повышения ее эффективности / А.В. Ипатов, Б.В. Михайлов, С.М. Мороз // Архив психиатрии. – 2009. – №3-4. – С. 67-71.

6. Михайлов Б.В. Инвалидность как хроническая психотравмирующая ситуация / Б.В. Михайлов, С.М. Мороз // Архив психиатрии. – 2008. – Т.14, № 2 (53). – С.4-8.

7. Парценяк С.А. Интегративная патология и психосоматика в кардиологии / С.А. Парценяк // Сб.тез.докл. Всерос. науч. конф. «Кардиология – XXI век». – СПб.: Питер, 2001.-С.295-296.

8. Подкорытов В.С. Пароксетин в терапии тревожных и депрессивных расстройств у соматических больных / В.С. Подкорытов, О.И. Серикова // Medicus Amicus. – 2006. - №1. – С.8-9.

9. Сергеев И.И. Психофармакотерапия невротических расстройств / И.И. Сергеев // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. – Т.5, №6. – С.1-14.

10. Сердюк А.И., Михайлов В.Б. Методика объективизации психотерапии соматических больных: метод. рекомендации. – Харьков: ХМАПО, 1998. – 48с.

11. Сердюк А.И. Непсихотические нарушения психической сферы у больных хроническими соматическими заболеваниями и система их психотерапии: методич. рекомендации / А.И. Сердюк, Б.В. Михайлов. – Харьков: Крокус, 2000. – 118с.

12. Смулевич А.Б. Депрессии в общесоматической практике / А.Б. Смулевич. – М.: МИД, 2001. – 253с.



УДК 614.2:35.073.52:615.859:616-089-052

**В.Н. Лехан,
М.В. Павленко**

**ВПЛИВ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ
ФІНАНСУВАННЯ ЛІКАРЕНЬ НА ЯКІСТЬ
ПЛАНОВОГО СТАЦІОНАРНОГО
ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ХІРУРГІЧНОГО
ПРОФІЛЮ**

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра соціальної медицини, організації та управління охороною здоров'я
(зав. – д. мед. н., проф. В.М. Лехан)*

Ключові слова: *методи
фінансування, якість лікарняної
медичної допомоги, пацієнти
хірургічного профілю*
Key words: *methods of financing,
quality of hospital medicare, patients
of surgical profile*

Резюме. *В статті описано порівняння результатів експертної оцінки адекватності стаціонарної допомоги плановим больним хірургічного профілю в бюджетній та частинній лікарнях, проведеної для аналізу впливу різних методів фінансування медичних установ на повноту медичного обслуговування. Визначено, що в обох досліджуваних закладах мають місце дефекти якості медичної допомоги та недостатня ефективність використання коштів фонду, але в частинній клініці переваг достовірно менше, ніж в бюджетній лікарні.*

Summary. *The article describes comparison of results of expert estimation of stationary help adequacy given to the patients of surgical profile in the government and private hospitals, conducted to analyse influence of various methods of financing of medical establishments on the efficiency of medical service. It was determined that in both medical institutes defects and disadvantages of quality of hospital medicare and inefficient bed fund use occur, but in the private clinic there are substantially less disadvantages, than in a budgetary hospital.*

Недосконалість українського законодавства у сфері охорони здоров'я, а саме архаїчність способів розподілу фінансових коштів у державних медичних установах є одним з головних чинників, що негативно впливають на організацію лікувально-діагностичного процесу на будь-якому рівні системи охорони здоров'я, і в першу чергу – в стаціонарах [1, 5].

Якість та ефективність організації діяльності лікарень мають величезне значення, адже на фінансування стаціонарних закладів спрямовується значна частина загального бюджету всієї системи охорони здоров'я, лікарні визначають політику доступу до спеціалізованих медичних послуг і мають у своєму складі найбільш кваліфікованих медичних фахівців, оскільки надають допомогу населенню в найскладніших випадках [4].

Вказаний провідний, найбільш впливовий прошарок професійних медичних працівників, що працює в державних та комунальних стаціонарних закладах, не має мотивації до підвищення якості послуг та їх позитивного впливу на здоров'я населення, належного контролю витрат наявних ресурсів [1, 5]. Поряд із цим, у приватних стаціонарах менеджмент може застосувати різноманітні фінансові стимули для пос-

тійного підвищення якості лікування пацієнтів та ефективного використання ресурсів.

Метою проведеного дослідження було порівняння впливу різних методів фінансування стаціонарів на якість планового стаціонарного лікування хворих хірургічного профілю та визначення резервів підвищення ефективності лікування на прикладі хворих, оперованих з приводу неускладненої вентральної грижі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проведено на базі лікарень м. Дніпропетровська, які використовують різні методи фінансування: міського комунального закладу – бюджетної установи, яка фінансується за методом постатейного кошторису та здійснює оплату праці медичних працівників за посадовими окладами, і приватного центру ендоскопічної та пластичної хірургії «Гарвіс», який здійснює оплату праці лікарів за пролікований випадок.

За одиницю спостереження прийнято закінчений випадок лікування пацієнта. Збір інформації проводився методом викопювання з медичних карт стаціонарних хворих.

Адекватність та якість медичної допомоги вивчено за матеріалами експертної оцінки 101

випадку стаціонарного лікування хворих, оперованих у плановому порядку з приводу неускладненої вентральної грижі. Було проаналізовано 52 випадки лікування протягом 2007-2009 років на базі міського комунального закладу та 49 випадків лікування протягом 2007-2008 років на базі приватної клініки. В усіх досліджених випадках було проведено оперативне втручання - герніопластику із застосуванням алопластичних (ненатяжних) методів з імплантацією сітчастого ендопротезу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виявлено, що відсутні достовірні відмінності в таких показниках груп пацієнтів, що порівнюються, як: середній вік ($53,8 \pm 12,0$ року ($M \pm SD$) у бюджетному закладі та $53,6 \pm 12,7$ року у приватній клініці, $p=0,98$); розподіл за статтю (чоловіків 30,8% та 30,6% відповідно, $p=0,98$); тривалість грижоносійства ($58,8 \pm 82,2$ ($M \pm SD$) і $54,6 \pm 80,8$ місяця, $p=0,67$); питома вага пацієнтів із супутньою патологією (61,5% і 77,6%, $p=0,07$); тривалість оперативного втручання ($1,5 \pm 0,1$ і $1,3 \pm 0,1$ годин, $p=0,16$) та наркозу ($1,8 \pm 0,1$ і $1,6 \pm 0,1$ годин, $p=0,16$).

За результатами експертної оцінки якості стаціонарного перебування досліджених пацієнтів встановлено, що в хірургічних відділеннях несвоєчасно, із запізненням на одну добу і більше діагноз був встановлений 94,2% хворих ко-

мунального бюджетного закладу і 6,1% пацієнтів приватної клініки ($p < 0,001$). У бюджетній установі із запізненням на добу було встановлено діагноз 40,4% пацієнтів, на дві доби – 34,6% хворих, на три і більше діб – 19,2%. У приватній клініці запізнь у постановці клінічного діагнозу більше ніж на 1 добу не було.

При плановому стаціонарному лікуванні одним з важливих факторів забезпечення ефективності медичного обслуговування є наступність медичної допомоги. У дослідженні визначено, що перед госпіталізацією в бюджетну установу було проведено обстеження 32,7% пацієнтів, у приватну клініку – 67,4% хворих ($p < 0,001$, рис. 1). Однак слід відмітити, що усі призначені дослідження передопераційного етапу були проведені до початку госпіталізації 7,7% пацієнтів комунального закладу і 42,9% хворих приватної клініки ($p < 0,001$), а якщо враховувати консультативну допомогу (насамперед консультацію анестезіолога) – лише 1,9% і 10,2% відповідно ($p=0,08$). Ще чверть із досліджених пацієнтів кожної групи була обстежена на догоспітальному етапі частково (25% і 24,5% відповідно, $p=0,95$). Недостатня підготовка хворих до планової госпіталізації призвела до необґрунтованих витрат часу стаціонарного перебування хворих у передопераційний період, запізнення в постановці діагнозу в стаціонарах.

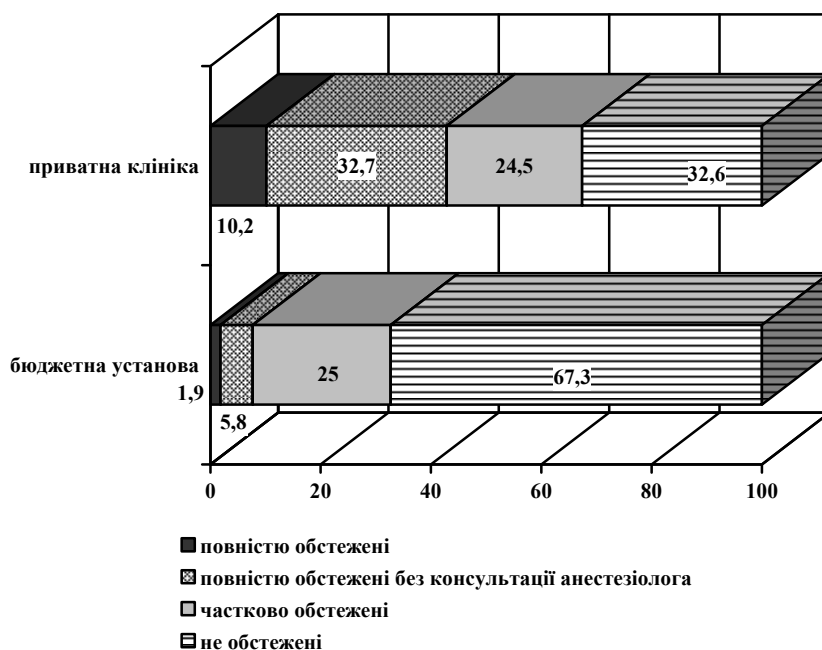


Рис. 1. Порівняльна характеристика догоспітального обстеження хворих у залежності від типу фінансування лікарень (у % від загальної кількості обстежених)

При аналізі повноти проведених досліджень встановлено, що частота обстеження на догоспітальному етапі за основними 6 найменуваннями лабораторних досліджень, перелічених в існуючих вітчизняних стандартах щодо обстеження та лікування хворих на грижі [2, 3], у клініці «Гарвіс» була достовірно вище, ніж у бюджетній лікарні ($p < 0,05$). У приватній установі також відмічаються значно вищі відсотки охоплення хворих електрокардіографічним дослідженням та консультаціями терапевта з приводу супутньої патології, а також своєчасності проведення даних втручань ($p < 0,05$).

При вивченні доцільності та достатності консультативного огляду профільних спеціалістів виявлено, що 61,5% від загальної кількості хворих бюджетного стаціонару мали супутні захворювання інших систем організму, які впливали на основне захворювання, з них консультація терапевта була призначена лише 50,1%, в тому числі на догоспітальному етапі – лише 3,1%. У приватній клініці усі 77,6% пацієнтів, що потребували надання такої допомоги, отримали її, з них на догоспітальному етапі – 63,2% ($p < 0,001$). Експерти прийшли до висновку, що дефекти консультативної допомоги мали вплив на правильність встановлення клінічного діагнозу.

За даними експертної оцінки, заключний клінічний діагноз був вірним у частині встановлення основної нозологічної форми в усіх досліджених випадках. Але повністю правильний та повний діагноз визначений у більшості хворих приватної клініки (73,5%) та лише 40,4% пацієнтів бюджетного стаціонару ($p = 0,001$). В інших випадках були допущені більш (26,5% та 53,8% випадків відповідно, $p = 0,004$) та/або менш (4,1% і 42,3% випадків, $p < 0,001$) істотні помилки. До більш істотних помилок експерти віднесли те, що в діагнозі не були відображені наявні супутні захворювання. До менш істотних, але теж значущих помилок, віднесений неточно встановлений основний діагноз, у якому було невірно встановлені або не визначені ширина гризових воріт, клінічні прояви грижі.

При визначенні адекватності проведеного лікування експерти відзначили, що лікування було частково невідповідним стану хворого у 40,4% пацієнтів бюджетного стаціонару (в тому числі у 5,8% - скоріше неадекватним) і 16,3% хворих приватної клініки ($p = 0,006$). Також визначено, що за складом лікування було дефектним (надлишковим та/або недостатнім) у майже кожного третього хворого бюджетного стаціонару та приблизно кожного десятого пацієнта приватної клініки (32,7% та 12,3% відповідно, $p = 0,013$).

Встановлено, що в післяопераційному періоді пацієнти в бюджетних установах у середньому

після $5,6 \pm 0,4$ ($M \pm m$) діб, а хворі приватної клініки – після $2,5 \pm 0,6$ діб одержували мінімальну за інтенсивністю терапію (лише пероральні медикаментозні препарати). Експерти також відзначили, що на четверту – п'яту добу стаціонарного перебування переважна більшість пацієнтів обох груп (86,5% хворих бюджетного закладу та 83,7% пацієнтів приватної клініки) вже не потребували медичного моніторингу стану здоров'я протягом усієї доби.

Експертами були визначені імовірні причини неповноцінного лікування: недостатня діагностика основного та супутніх захворювань (у 32,7% хворих комунальних закладів і 12,2% пацієнтів приватної клініки, $p = 0,012$); особливості індивідуального перебігу захворювання (у 3,8% та 6,1% хворих відповідно, $p = 0,60$), а також врахування вартості призначених ліків (у 1,9% пацієнтів бюджетних установ). Вищевказані аспекти призвели до подовження терміну перебування хворих у стаціонарах (в 40,4% випадків у комунальному медичному закладі та 16,3% випадків у приватній клініці, $p = 0,01$) та виникнення ускладнень оперативного втручання (у 5,8% пацієнтів бюджетної установи).

Фактична середня тривалість лікування досліджених хворих у бюджетному закладі майже втричі довша, ніж у приватній клініці ($15,0 \pm 0,7$ та $5,2 \pm 0,9$ ліжко-днів відповідно, $p < 0,001$). Ця тенденція зберігається при порівнянні тривалості передопераційного ($3,0 \pm 0,4$ і $1,0 \pm 0,1$ ліжко-днів) та післяопераційного періодів ($11,9 \pm 0,4$ і $4,2 \pm 0,9$ ліжко-днів) в установах різної підпорядкованості ($p < 0,001$).

Виправдана тривалість стаціонарного лікування, на думку експертів, становить приблизно чверть від фактичної кількості ліжко-днів у бюджетному стаціонарі (27,3%) і три чверті - у приватній клініці (76,9%, $p < 0,001$, рис. 2). Протягом іншого часу, фактично проведеного в лікарні, пацієнти без збитку для здоров'я могли б лікуватись амбулаторно.

Фактична тривалість лікування співпала з оптимальною, на думку експертів, у майже половини пацієнтів приватної клініки (49,0%) і в жодного хворого бюджетного стаціонару.

У результаті проведеного дослідження виявлена можливість скорочення кількості ліжок для хворих, оперованих у плановому порядку з приводу неускладненої вентральної грижі, у відділеннях хірургічного профілю бюджетних лікарень – майже на три чверті (на 72,7%), приватної клініки - майже на чверть (на 23,1%, $p < 0,001$) після інтенсифікації лікувального процесу, перегляду навантаження на медичний персонал, належного устаткування стаціонарних відділень.

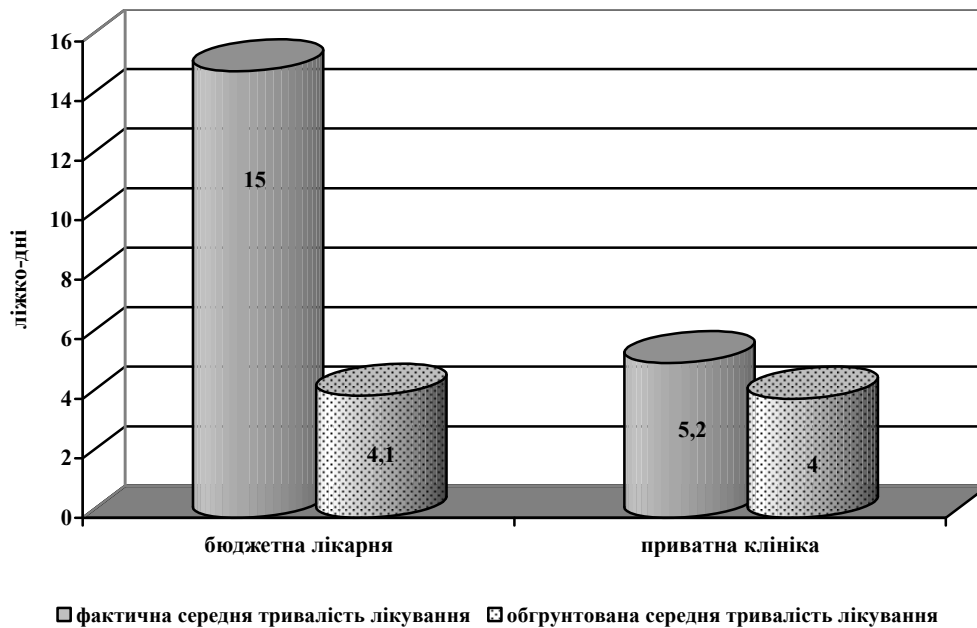


Рис. 2. Порівняння фактичної та обґрунтованої тривалості лікування досліджених хворих у бюджетному та приватному стаціонарах (за даними експертної оцінки, ліжко-дні)

ПІДСУМОК

Результати проведеного дослідження свідчать, що якість медичного обслуговування пацієнтів та ефективність використання ресурсів стаціонарів значною мірою залежать від методу їх фінансування. Визначено, що якість планового стаціонарного лікування хворих хірургічного профілю в клініці з фінансуванням за пролікований випадок істотно вище, ніж у бюджетній

лікарні з кошторисним фінансуванням. Встановлено, що в обох досліджених закладах має місце недостатня ефективність використання ліжкового фонду. Але частка виправданої тривалості стаціонарного лікування від фактичної кількості ліжко-днів у бюджетній установі значно менша, ніж у приватній клініці (27,3% і 76,9% відповідно, $p < 0,001$).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Москаленко В.Ф. Принципи побудови оптимальної системи охорони здоров'я: український контекст: [монографія] / В. Ф. Москаленко. — К. : Книга плюс, 2008. — 320 с.
2. Про затвердження Тимчасових галузевих уніфікованих стандартів медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в лікувально-профілактичних установах України та Тимчасових стандартів обсягів діагностичних досліджень, лікувальних заходів та критеріїв якості лікування дітей: наказ Міністерства охорони здоров'я України №266 від 27.07.98р.
3. Стандарти організації та професійно орієнтовані протоколи надання невідкладної допомоги хво-

4. Investing in hospitals of the future / B. Rechel, S. Wright, N. Edwards [et al.] // European Observatory on Health Systems and Policies. Observatory studies Series №16. - United Kingdom, 2009. — 284 p.
5. Lekhan V. The Ukrainian health financing system and options for reform / V. Lekhan, V. Rudi, S. Shishkin [Електронний ресурс]: Report to the World Health Organization Regional Office for Europe. 2007. Режим доступу : <http://www.euro.who.int/Document/E82973.pdf>. — Название с титул. екрана.



УДК 616.12-008.331.1-036.86:614.8.067

**А.В. Іпатов,
Ю.І. Коробкін,
І.В. Дроздова,
І.Я. Ханюкова**

Український державний науково-дослідний інститут
медико-соціальних проблем інвалідності
(дир. – проф. А. В. Іпатов)

Ключові слова: аналіз часових рядів, регресійний аналіз, прогноз, інвалідність, доросле й працездатне населення

Key words: analysis of time rows, regressive analysis, prognosis, disability, adult and capable of working population

ІНФОРМАЦІЙНА ТЕХНОЛОГІЯ АНАЛІЗУ ІНВАЛІДНОСТІ ВНАСЛІДОК АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Резюме. В роботі представлена інформаційна технологія аналізу динаміки та прогнозування інвалідності внаслідок артеріальної гіпертензії в Україні. Показано, що одним із компонентів інформаційної технології може бути аналіз часових рядів, базуючийся на регресійному підході; розроблено та апробовано алгоритм процесу моделювання. Данна технологія дає можливість оцінювати динаміку інвалідності внаслідок артеріальної гіпертензії серед дорослого та працездатного населення України; визначити ступінь ризику інвалідності за даної патології в різних регіонах країни; виділити адміністративні області з високим ризиком, в яких в першу чергу необхідно покращити організацію роботи медико-соціальних експертних комісій.

Summary. Information technology of dynamics and prognostication of disability caused by arterial hypertension in Ukraine is analyzed. It is shown that analysis of time rows may be one of the components of information technology based on regressive approach; the algorithm of design process is worked out and approved. This technology gives an opportunity to estimate the dynamics of disability due to arterial hypertension among the adult and able to work population of Ukraine; to determine the degree of risk of disability caused by this pathology in the different regions of country; to distinguish administrative areas with a high risk, in which it is first of all necessary to improve organization of work of medico-social expert commissions.

Проблема артеріальної гіпертензії (АГ) давно вийшла за рамки суто медичної й стала соціальною проблемою, що впливає на здоров'я нації, визначаючи тривалість життя кожної людини. Її значущість підтверджено Державним статусом «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні», спрямованої на зниження захворюваності, інвалідності й смертності внаслідок підвищення артеріального тиску (АТ) [4].

В Україні стандартизований за віком показник поширеності АГ у міській популяції становить 29,6% та не відрізняється серед чоловіків і жінок. У сільській популяції поширеність АГ сягає 36,3%, у тому числі серед чоловіків – 37,9, серед жінок – 35,1% [2]. Поширеність хвороб системи кровообігу за період 1999-2008 рр. серед дорослого населення збільшилась в 1,6 раза, захворюваність – в 1,3 раза; поширеність усіх форм АГ зросла в 1,8 раза, а виявлення хворих – в 1,4 раза. Обсяги диспансерного нагляду за дорослими й працездатними пацієнтами із хворобами системи кровообігу суттєво не змінились (з 57,9 до 58,7%; та з 70,1 до 67,6%); із АГ (49,4 до 78,4%; та з 67,9 до 83,8% відповідно). Дані тен-

денції свідчать про поліпшення якості діагностики АГ й своєчасне виявлення пацієнтів з тяжким перебігом хвороби [4, 11]. Проте проблема «мовчазного вбивці», як ще називають АГ, ще далека від остаточного розв'язання.

Інвалідність внаслідок хвороб системи кровообігу останніми роками посідає перше рангове місце у структурі первинної інвалідності дорослого й працездатного населення України. Протягом 2005-2009 років відбулось зменшення питомої ваги як даного класу хвороб, так і АГ у структурі первинної інвалідності серед дорослого й працездатного населення (з 27,6 до 23,7% і з 20,4 до 20,1%; та з 1,7 до 1,1% і з 1,9 до 1,2% відповідно) [7]. За результатами проведеного ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска» 20-річного проспективного дослідження, наявність АГ підвищує ризик загальної смертності в 4,5 раза у чоловіків та в 2,0 раза у жінок [3].

Оцінюючи ефективність виконання «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні», реалізуючи директиви «Національної програми розвитку охорони здоров'я України на 2006-2011 роки», Програми економічних реформ на 2010-2014 роки, спря-

мованих на зниження захворюваності, інвалідності та смертності внаслідок підвищення АТ, необхідно послідовно розвивати матеріальну базу й підвищувати інформаційну спроможність охорони здоров'я в цілому та служби медико-соціальної експертизи зокрема [5, 6]. На сьогоднішній день чекають вирішення питання, що стосуються запобігання й зниження рівня інвалідності внаслідок АГ; медичної та професійної реабілітації інвалідів в Україні; використання сучасних інформаційних технологій при взаємодії лікувально-профілактичних і медико-соціальних установ.

Мета роботи – розробити інформаційну технологію аналізу інвалідності внаслідок артеріальної гіпертензії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Аналіз інвалідності дорослого й працездатного населення у 2000-2009 роках проводився за даними статистичної звітності [6-8]. Вивчали показники первинної інвалідності дорослого й працездатного населення по Україні та в розрізі адміністративних територій. Для розробки інформаційної технології було використано методи математичної статистики: аналіз часових рядів та регресійний аналіз [1, 9, 10, 12]. Аналіз часових рядів базувався на регресійному підході, при якому прогнозування проведено за таким алгоритмом: упорядкування минулих даних, згладжування часового ряду, виділення тренду, визначення рівня тренду, обчислення сезонності, розрахунок даних прогнозу, оцінка довірчого інтервалу із заданим рівнем вірогідності [10, 12]. Дані розрахунки виконані за допомогою пакета програм, розроблених у середовищі Borland Delphi 7.0 [1, 13].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними статистичної звітності з 2000 до 2009 року, показник первинної інвалідності дорослого населення знизився на 14,2% (з 54,1 до 46,4); а показник первинної інвалідності населення працездатного віку зріс на 1,7% (з 52,8 до 53,7 на 10 тис. населення). Первинна інвалідність внаслідок хвороб системи кровообігу за цей же термін серед дорослого населення зменшилась на 31,7% (з 16,1 до 11,0), серед населення працездатного віку збільшилась на 1,9% (з 10,7 до 10,9 на 10 тис. населення). Деяко інші тенденції спостерігалась щодо АГ: показник первинної інвалідності внаслідок гіпертонічної хвороби за цей же термін серед дорослого й працездатного населення зменшився на 64,2 і 42,8% (з 1,4 до 0,5; та з 1,4 до 0,8 на 10 тис. населення) [7]. Проте такий аналіз не дає можливості узагальнення

за певний проміжок часу та розрахунку динаміки інвалідності на майбутнє.

За даними моделювання лінійного тренду, протягом 2000-2009 років по Україні середній рівень первинної інвалідності дорослого населення становив 51,8; населення працездатного віку – 54,8 на 10 тис. населення. За розрахунковими даними, в подальшому передбачається зниження даного показника щодо дорослого населення до 46,6 і 49,3 та зростання – стосовно населення працездатного віку до 56,2 і 62,2 на 10 тис. населення.

Серцево-судинні захворювання посідають провідне місце серед причин інвалідності населення України. Розрахункові дані показали, що середні рівні первинної інвалідності внаслідок хвороб системи кровообігу за цей же термін серед дорослого й працездатного населення становили 14,0 і 11,0 на 10 тис. населення; а в подальшому відбуватиметься зменшення до 11,0 даного показника щодо дорослого населення та зростання до 11,7 стосовно населення працездатного віку. У той же час середні показники первинної інвалідності внаслідок АГ за вказаний період серед дорослого й працездатного населення становили 0,8 і 1,0 на 10 тис. населення. Дані прогнозу показали, що в подальшому відбуватиметься зменшення цього показника серед дорослого (до 0,3 і 0,2) й працездатного населення (по 0,5 на 10 тис. населення) (табл.).

За даними моделювання перші рангові місця за рівнем інвалідності дорослого населення внаслідок АГ за останні 10 років серед областей України займали: АР Крим, Чернівецька, Вінницька, Одеська та Волинська області. По відношенню до рівня інвалідності дорослого населення України в 2000 і 2009 роках відносний ризик був більшим у Вінницькій (1,85 і 2,40), Волинській (2,08 і 1,60), Одеській (1,92 і 2,60), Черкаській (1,62 і 1,20), Чернігівській (1,15 і 1,20), Чернівецькій (1,15 і 3,00) областях. У 2009 році він зріс у Полтавській (1,80) та Миколаївській (2,00) областях.

За розрахунковими даними, відбуватиметься зменшення первинної інвалідності дорослого населення внаслідок АГ у цілому, а також у Вінницькій, Волинській, Дніпропетровській, Донецькій, Житомирській, Закарпатській, Запорізькій, Івано-Франківській, Кіровоградській, Луганській, Львівській, Одеській, Полтавській, Рівненській, Сумській, Тернопільській, Харківській, Херсонській, Хмельницькій, Черкаській, Чернігівській областях та в Києві й Севастополі. Протилежні тенденції спостерігатимуться в АР Крим, Київській, Миколаївській та Чернівецькій

областях. Серед адміністративних територій України, за даними прогнозу, найвищі рангові місця займатимуть Вінницька, Луганська та Одеська області.

Деякі інші тенденції спостерігатимуться щодо населення працездатного віку (табл.). За даними моделювання, перші рангові місця за рівнем інвалідності населення працездатного віку внаслідок АГ за останні 10 років займали: Чернівецька, Одеська й Волинська області. По відно-

шенню до рівня інвалідності працездатного населення України внаслідок цієї патології в 2000 і 2009 роках відносний ризик був більшим у Вінницькій (1,50 і 2,17), Волинській (2,21 і 1,83), Одеській (1,64 і 2,83), Черкаській (1,64 і 1,17), Чернігівській (1,14 і 1,33), Чернівецькій (1,14 і 3,00) областях. У 2009 році відносний ризик зріс ще й у Житомирській (1,33), Київській (1,50), Луганській (1,33), Миколаївській (2,17 та Полтавській (1,83) областях.

Середнє значення показника первинної інвалідності внаслідок артеріальної гіпертензії серед дорослого й працездатного населення (за даними моделювання) у розрізі областей України за 2000-2009 роки та короткостроковий прогноз

Адміністративні території	Первинна інвалідність			
	дорослого населення		населення працездатного віку	
	середнє значення на 10 тис. нас.	короткостроковий прогноз	середнє значення на 10 тис. нас.	короткостроковий прогноз
АР Крим	2,15	-4,40	1,12	0,23
Вінницька	1,93	1,43	1,74	1,16
Волинська	1,68	0,73	1,83	1,21
Дніпропетровська	0,85	0,35	0,97	0,55
Донецька	0,78	0,10	0,99	0,17
Житомирська	0,69	0,56	0,90	0,75
Закарпатська	0,13	0,12	0,14	0,20
Запорізька	0,57	0,53	0,68	0,80
Івано-Франківська	1,05	0,00	1,36	-0,04
Київська	0,32	0,58	0,43	0,82
Кіровоградська	0,26	0,07	0,28	0,00
Луганська	1,02	0,89	1,36	1,20
Львівська	0,74	0,51	1,02	0,70
Миколаївська	1,29	1,81	1,62	2,43
Одеська	1,79	0,83	2,04	1,24
Полтавська	1,10	1,06	1,24	1,45
Рівненська	1,42	-0,38	1,60	-0,20
Сумська	0,49	0,01	0,67	0,00
Тернопільська	0,45	0,17	0,54	0,10
Харківська	0,53	0,21	0,53	0,33
Херсонська	0,24	0,03	0,30	0,08
Хмельницька	0,80	-0,31	0,95	-0,65
Черкаська	1,47	-0,42	1,60	-0,38
Чернівецька	2,07	2,60	2,58	3,60
Чернігівська	0,90	0,25	1,16	0,56
Київ	0,64	-0,74	0,71	-0,59
Севастополь	0,09	-0,15	0,08	-0,11
Україна	0,88	0,36	1,06	0,51

Дані моделювання свідчать про зниження в Україні первинної інвалідності населення працездатного віку внаслідок АГ в цілому, а також у Вінницькій, Волинській, Дніпропетровській, Донецькій, Житомирській, Івано-Франківській, Кіровоградській, Луганській, Львівській, Одеській, Рівненській, Сумській, Тернопільській, Харківській, Херсонській, Хмельницькій, Черкаській, Чернігівській областях, АР Крим та в Києві й Севастополі. Зростання показника інвалідності внаслідок цієї патології передбачається в Закарпатській, Запорізькій, Київській, Миколаївській, Полтавській та Чернівецькій областях. Серед адміністративних територій України за розрахунковими даними перші рангові місця займатимуть такі області: Чернівецька, Миколаївська та Полтавська.

Отримані показники первинної інвалідності дорослого та працездатного населення внаслідок АГ за 2010 рік дещо відрізнялись від розрахункових. Це пов'язано, на нашу думку, із демографічними та соціально-економічними проблемами в сьогоденній Україні; із наявністю додаткових чинників, що впливають на рівень інвалідності населення (соціальної підтримки інвалідів, регіональної специфіки оцінки критеріїв визначення та оформлення клініко-експертного діагнозу) [4]. Факт інвалідності визнається тільки після його юридичного оформлення, і тому кількість осіб із стійкими порушеннями здоров'я, що призводить до повної втрати або зниження працездатності, за розрахунковими даними може бути значно вищою, ніж за офіційними даними.

Перспективами подальших досліджень проблем інвалідності є розробка моделі моніторингу інвалідності населення України з визначенням переліку показників, що відстежуються, джерел інформації та її періодичності, рівнів спостереження, програмного забезпечення для інформаційної підтримки функціонування медико-соціальної експертизи. Досліджуючи інвалідність як соціальний феномен суспільства, необхідно удосконалити підходи до моніторингу інвалідності в регіонах України, аналізу показників первинної й накопиченої інвалідності до-

рослого і працездатного населення, створення сучасних інформаційних технологій, які б охоплювали моделі, методи та програмне забезпечення для підтримки прийняття експертного рішення лікарями медико-соціальних експертних комісій.

ВИСНОВКИ

1. Поліпшення здоров'я населення, забезпечення рівного й справедливого доступу усіх громадян до медичних послуг належної якості, підвищення ефективності медико-соціальної допомоги, як передбачено програмою економічних реформ в Україні на 2010-2014 роки, необхідно проводити шляхом як реформування системи охорони здоров'я, так і впровадження сучасних доведено ефективних медичних технологій.

2. Однією із складових інформаційної технології оцінки динаміки інвалідності в Україні може бути аналіз часових рядів, що базується на регресійному підході. Проте для визначення багатофакторних залежних тенденцій необхідно використовувати складніше моделювання, враховуючи при цьому неоднозначність соціально-економічних, демографічних, індустріальних, політичних та інших особливостей розвитку регіонів. Надалі, на підставі розпізнавання образів, планується побудова довгострокового деталізованого прогнозу з можливістю управління найбільш імовірнісними подіями на різній стадії їх розвитку.

3. Аналіз динаміки інвалідності внаслідок артеріальної гіпертензії (за допомогою сучасних інформаційних технологій) дає можливість виділити регіони з високим ризиком інвалідизації внаслідок цієї патології, в яких необхідно удосконалити організаційно-методичну роботу з лікарями лікарсько-консультативних комісій лікувально-профілактичних закладів з питань медико-соціальної експертизи та реабілітації інвалідів; обговорювати випадки пізнього скерування до медико-соціальних експертних комісій хворих на гіпертонічну хворобу; стан і причини первинної та накопиченої інвалідності; заходи з реабілітації інвалідів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Афифи А. Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ: [монография] / А. Афифи, С. Эйзен. – М. : Мир, 1982. – 488 с.
2. Горбась І.М. Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти артеріальної гіпертензії // І. М. Горбась // Укр. кардіол. журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 16–21.
3. Кваша О.О. Популяційна оцінка внеску фак-

тив ризику серцево-судинних захворювань в смертність за даними 20-річного проспективного дослідження: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра. мед. наук: спец. 14.01.11 «Кардіологія» / О.О. Кваша. – К., 2008. – 40с.

4. Коваленко В.М. Реалізація Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / В. М. Коваленко, Ю. М. Сіренко, А. П. Дорогой //

Укр. кардіол. журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 6–12.

5. Лехан В.М. Стратегія розвитку системи охорони здоров'я : український вимір / В. М. Лехан, Г. О. Слабкий, М. В. Шевченко. – К., 2009. – 50 с.

6. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2007 рік: (Аналітико-інформаційний довідник) / В. В. Маруніч, А. В. Іпатов, Ю. І. Коробкін [та ін.]; за ред. В. М. Князевича. – Д.: Пороги, 2008. – 102с.

7. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2008 рік: (Аналітико-інформаційний довідник) / В. В. Маруніч, А. В. Іпатов, Ю. І. Коробкін [та ін.]; за ред. В. М. Князевича. – Д.: Пороги, 2009. – 116 с.

8. Основні показники інвалідності та діяльності медико-соціальних експертних комісій України за 2009 рік: (Аналітико-інформаційний довідник) / В. В. Маруніч, А. В. Іпатов, Ю. І. Коробкін [та ін.]; за ред. В. М. Князевича. – Д.: Пороги, 2010. – 127 с.

9. Приставка О.П. Статистичний аналіз в АСОД. Кореляція. Регресія.: навч. посібник / О.П. Приставка, П.О. Приставка, С.О. Смирнов. – Д.: РВВ ДНУ, 2001. – 120 с.

10. Приставка О.П. Статистичний аналіз в АСОД. Часові ряди: редагування, прогнозування: навч. посібник / О.П. Приставка, П.О. Приставка, С.О. Смирнов. – Д.: РВВ ДНУ, 2001. – 120 с.

11. Свіщенко Є.П. Виявлення та лікування артеріальної гіпертензії в Україні : реальність та перспективи / Є. П. Свіщенко // Укр. кардіол. журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 13–16.

12. Статистична обробка даних / В. П. Бабак, А. Я. Білецький, О.П. Приставка [та ін.]. – К.: МІВВЦ, 2001. – 388 с.

13. Хобзей М.К. Деякі аспекти організації медичної допомоги в Україні / М. К. Хобзей // Мед. перспективи. – 2010. – № 4. – С.4-7.



УДК 616-053.2(092) БОЛЬБОТ Ю.К.

ПРОФЕСОР Ю.К. БОЛЬБОТ (до 60-річчя від дня народження)

Поточний рік став ювілейним для Юрія Кононовича Больбота – доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри госпітальної педіатрії №2 і неонатології, декана факультету іноземних студентів, члена-кореспондента Петровської академії наук і мистецтв Російської Федерації, члена міжнародної професорської асоціації, члена Американської асоціації педіатрів, заслуженого лікаря України. 12 квітня йому виповнилося 60 років. Людина дуже працездатна, з високим творчим потенціалом, з неповторною харизмою, Ю.К. Больбот розв'язував будь-які проблеми, які зустрічалися на його шляху.

Юрій Кононович народився в селі Васильківка Дніпропетровської області, в сім'ї керівного партійного працівника. Після закінчення з відзнакою у 1973 році ДМІ уся подальша трудова і наукова діяльність Ю.К. Больбота нерозривно пов'язана з альма-матер. Здібний учень, послідовник школи професорів А.К. Тихого, З.М. Жарикової, В.А. Тіщенко, він узяв найкраще у своїх вчителів. Ю.К. Больбот і сам виріс як чудовий вчений і педагог. У 1981 році він захистив кандидатську дисертацію «Особливості газообміну і пов'язаних з ним деяких метаболічних процесів при різних клінічних формах пневмонії у дітей грудного віку», а у 1996 році – докторську «Рецидивуючий бронхіт у дітей (механізм формування, екологічні аспекти, реабілітація і прогноз)». У цих роботах Ю.К. Больбот продемонстрував своє вміння зосередитися на актуальному, виокремити головне, відбити глибину думки та логічність подання матеріалу, що може служити прикладом для кожного, хто хоче чогось досягти.

Ю.К. Больбот пройшов гарну школу професійного зростання, розпочавши свій шлях від клінічного ординатора і асистента (з 1975 р.)



кафедри госпітальної педіатрії до професора, завідувача кафедри з 1995 р., продовжуючи «ростити» нове покоління молодих вчених. Під його керівництвом захищено 6 і виконуються 3 кандидатські дисертації. Його учні стали вченими, відомими лікарями, організаторами органів охорони здоров'я, які працюють не тільки в Україні, але й за кордоном.

Ю.К. Больбот - автор понад трьохсот наукових робіт, 3 патентів, 12 навчальних посібників з грифом ЦМК МОЗ України, співавтор монографії «Диференційна діагностика синдромів порушення фізичного і статевого розвитку у дітей» (2006 р.), нав-

чального посібника для ангольських студентів португальською мовою (виданого в Анголі). Під його керівництвом на кафедрі йде реформування всього навчально-методичного процесу згідно з вимогами кредитно-модульної системи: видаються методичні рекомендації, розроблено тестовий контроль (зокрема, ліцензований) для роботи зі студентами та інтернами.

Незважаючи на велику завантаженість, Юрій Кононович приділяє багато уваги вихованню молодого покоління педагогів-клініцистів. Він – член редакційної ради науково-практичних педіатричних журналів: «Педіатрія, акушерство і гінекологія», «Здоров'я дитини», член Комітету з питань вищої медичної освіти асоціації педіатрів країн СНД, експерт Державної акредитаційної комісії МОН України. Він нагороджений Грамотою Посла СРСР у Народній Республіці Ангола, Грамотами відділу охорони здоров'я провінції Уамбо (НРА), Почесним знаком ВЛКСМ, Подякою МОЗ України, Почесною грамотою Дніпропетровської обласної Ради, Грамотою обласного управління охорони здоров'я, Грамотою Департаменту охорони здоров'я Дніпропетровської міської Ради, дипломом та бронзовими медалями ВДНГ СРСР та УРСР (1983 р.).

За 37 років своєї трудової діяльності він зробив вагомий внесок у розвиток дитячої пульмонології. Під його керівництвом пульмонологічна наукова тематика вийшла на новий науковий рівень: розкрито механізми формування рецидивуючих та хронічних бронхолегеневих захворювань, розроблено профілактичні та реабілітаційні заходи для дітей різних вікових груп. Протягом останніх 10 років всебічно вивчена роль системи інтерферону у формуванні рецидивуючої та хронічної респіраторної патології, а також несприятливі варіанти перебігу гострих респіраторних захворювань у дітей.

Юрій Кононович успішно поєднує лікувальну, педагогічну та наукову роботу із громадською: з 1997 року – декан факультету іноземних студентів. Його вроджена інтелігентність і благородство, відчуття такту і комунікабельність, принциповість завжди притягували до нього молодь, а чудові організаторські здібності сприяли зростанню його популярності серед колег і студентської молоді, дозволивши йому стати лідером і наставником, комсомольським ватажком.

Комсомол, а пізніше, наприкінці 80-х років, трирічний досвід роботи в Анголі продовжили розвивати його творчий і педагогічний потенціал, зробили його шанованим і улюбленим деканом факультету іноземних студентів. Знання

людської психології у поєднанні з особистими рисами характеру допомогли йому знайти «спільну мову» зі студентами – вихідцями з різних країн, різних віросповідань.

Його доброта, душевне тепло розповсюджуються не лише на його рідних і близьких, але й на колег, учнів і, головне, – на маленьких пацієнтів.

Високий рівень професіоналізму, клінічної ерудиції та життєвої мудрості у співдружності з цілеспрямованістю, працездатністю і організаторськими здібностями дозволили Юрію Кононовичу стати лікарем-педіатром з великої літери.

Він відомий не тільки в нашій країні, але й за її межами. Неодноразово брав участь у роботі наукових конгресів, з'їздів та симпозіумів в Україні, Росії, Німеччині, США та ін. Його заслуги високо оцінені державою – йому присвоєно звання заслуженого лікаря України.

Юрій Кононович зустрічає свій ювілей у розквіті творчих сил і енергії, нових наукових ідей та планів.

Усі його учні, колеги, співробітники та друзі щиро вітають шановного Юрія Кононовича з 60-річчям, зичать міцного здоров'я, творчого натхнення, подальших успіхів у науково-педагогічній діяльності, плідної праці на ниві збереження здоров'я дітей та виховання молодого покоління, благополуччя та гармонії в сім'ї.

Колектив кафедри госпітальної педіатрії №2 та неонатології

