

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2012 Том XVII № 1

Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

Адреса редакції

49044, м. Дніпропетровськ
вул. Дзержинського, 9
редакція журналу
"Медичні перспективи"
ДЗ «Дніпропетровська
медична академія Міністерства
охорони здоров'я України»

Телефон/факс

(056) 370-96-38

Телефон

(0562) 31-22-78

E-mail

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

Засновник
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»

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

Видається згідно з постановою вченої ради
ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»
(протокол № 8 від 21.02.2012р.)

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 19.03.2012р.
Формат 60x84/8. Друк офсетний.
Папір офсетний.
Умовн. друк. арк 10,3
Зам. № 27 Тираж 500 примірників.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор

Г.В. ДЗЯК

Науковий редактор

О.В. ЛЮЛЬКО

Е.М. Білецька (відповідальний редактор),
О.О. Гудар'ян, К.Д. Дука, В.М. Лехан (куратор
розділу "Профілактична медицина"),
О.С. Лоскутов, О.В. Люлько (заступник
головного редактора), **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), **Радд Полік** (Великобританія),
В.О. Потапов (Дніпропетровськ), **А.М. Сердюк**
(Київ), **Ю.М. Степанов** (Дніпропетровськ),
І.М. Трахтенберг (Київ), **Ю.І. Феценко** (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 М.Ю. Сидора,
І.М. Клименко

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

Макетування та друкування
виконано ВТК "Редактор" та "Друкар" ДЗ ДМА

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2012 Том XVII № 1

Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

Резуненко Ю.К. Вплив поліолів на основі гліцеролу на стан стрес-лімітуючих систем організму щурів

Лепский В.В., Деньга О.В., Макаренко О.А. Ефективність застосування комплексної терапії на моделі карієса і гінгівіта у животних

Завізіон В.Ф., Бондаренко І.М. Сучасні підходи до викладання онкології як основа вдосконалення навчального процесу

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Сагаловски С., Шёнерт М. Остеопороз и его клеточно-молекулярные механизмы развития: поиск молекулярных мишеней для новых средств лечения заболевания

Перцева Т.О., Борисова І.С. Особливості перебігу пневмоній у хворих з порушеннями імунітету при гемобластозах (розгляд клінічного випадку)

Самура Т.О. Матриксна металопротеїназа-3, матриксна металопротеїназа-9 та N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду як предиктори кардіального ремоделювання у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда

Перцева Т.О., Рокутова М.К. Клінічні прояви ожиріння-асоційованої нефропатії у молодих пацієнтів з абдомінальним ожирінням

Ханюков О.О. Вплив комплексного медикаментозного лікування на якість життя хворих з мультифокальним атеросклерозом

Перцева Т.О., Конопкіна Л.І., Басіна Б.О. Ефективність та безпечність застосування холінолітика тривалої дії на етапах довготривалої медичної реабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Бакулін П.Є., Мальцев І.О., Корпусенко І.В., Савенков Ю.Ф. Гістоморфологічна динаміка туберкульозних каверн під впливом торакоколагенопластики

Степанов Ю.М., Заїченко Н.Г. Хронічний панкреатит біліарного генезу: особливості клінічного перебігу та стан зовнішньосекреторної функції підшлункової залози

Височина І.Л. Тест кольорових відносин та особливості емоційного портрету дітей шкільного віку з дитячих будинків

Медведев М.В. Вагітність та пологи у жінок після консервативної міомектомії

Лю В., Бондаренко І.М., Асєєв О.І., Завізіон В.Ф., Артеменко М.В., Ельхажж М.Х. Вплив прогностичних факторів на тривалість життя хворих на рак молочної залози з метастазами в печінку

Дичко Е.Н., Ковач І.В., Хотімська Ю.В. Дискримінаційна чутливість покривних тканин при глосалгії

THEORETICAL MEDICINE

4 **Rezunenکو Yu.K.** Impact of glycerol-based polyols on the state of stress-limiting system of rats' organism

8 **Lepsky V.V., Den'ha O.V., Makarenko O.A.** Efficacy of a complex therapy on a model of caries and gingivitis in rats

12 **Zavizion V.F., Bondarenko I.M.** Modern approaches to training on oncology as the basis of education process improvement

CLINICAL MEDICINE

19 **Sahalovsky S., Shönert M.** Osteoporosis and its cellular-molecular mechanisms of development: search for molecule-targets for new means of treatment

32 **Pertseva T.O., Borysova I.S.** Peculiarities of pneumonia course in patients with immunity disturbances in hemoblastosis (clinical case analysis)

40 **Samura T.O.** Matrix metalproteinase-3, matrix metalproteinase-9 and N-terminal fragment of cerebral natriuretic peptide as predictors of cardiac remodeling in patients with acute Q-myocardial infarction

46 **Pertseva T.O., Rokutova M.K.** Clinical manifestations of obesity-associated nephropathy in young patients with abdominal obesity

52 **Khaniukov O.O.** Impact of a complex medicamental treatment on life quality of patients with multifocal atherosclerosis

59 **Pertseva T.O., Konopkina L.I., Basina B.O.** Efficacy and safety of prolonged action cholinolytic at the stages of long-term medical rehabilitation of patients with COPD

66 **Bakulin P.Ye., Maltsev I.O., Korpuseenko I.B., Savenkov Yu.F.** Histomorphologic dynamics of tuberculosis caverns under impact of thoracokollagenoplasty

70 **Stepanov Yu.M., Zaichenko N.H.** Chronic pancreatitis of biliary genesis: peculiarities of clinical course and state of external secretion function of the pancreas

75 **Vysochyna I.L.** Test of color relations and peculiarities of emotional portrait in schoolchildren from children homes

81 **Medvedyev M.V.** Pregnancy and labor in women after conservative myomectomy

85 **Lyu V., Bondarenko I.M., Aseyev O.I., Zavizion V.F., Artemenko M.V., Elkhazhzh M.Kh.** Impact of prognostic factors on life-span of patients with breast cancer metastatizing to the liver

91 **Dychko Ye.N., Kovach I.V., Khotims'ka Yu.V.** Discrimination sensitivity of covering tissues in glossalgia

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2012 Том XVII № 1

Науковий журнал ДЗ «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

-
- | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Машенко І.С., Гударьян А.А., Лозовикова В.А.
Клинико-иммунологическая эффективность циклоферона и полиоксидония в комплексном лечении различных вариантов течения генерализованного пародонтита | 94 | Mashchenko I.S., Hudarian A.A., Losovykova V.A.
Clinical immunologic efficacy of cycloferon and polyoxydonium in a complex treatment of different variants of generalized paradontitis |
| Дичко Є.Н., Ковач І.В., Штомпель А.В., Вербицька А.В. Результати дослідження мікроциркуляції м'яких тканин голови в експерименті | 102 | Dychko Ye.N., Kovach I.V., Shtompel A.V., Verbyts'ka A.V. Investigation results of microcirculation of soft tissues of the head in the experiment |
| Гударьян А.А., Самойленко І.А. Значение нарушений свободно-радикальных процессов и разбалансировки функции цитокиновой системы в развитии перимплантитов различной активности | 105 | Hudarian A.A., Samoilenko I.A. Significance of disorders of free-radical processes and imbalance of cytokines system function in development of perimplantites of various activity |
| Дичко Е.Н., Ковач І.В., Романюта І.А., Срібник П.Л., Штомпель А.В. Значення калікреїн-кінінової системи в патогенезі глосалгії | 110 | Dychko Ye.N., Kovach I.V., Romaniuta I.A., Sribnyk P.L., Shtompel A.V. Significance of kalikrein-kinin system in glossalgia pathogenesis |
| Марухно Ю.И., Пянтковский А.С. Дисплазия соединительной ткани у спортсменов | 114 | Marukhno Yu.I., Piantkovsky A.S. Displasia of connective tissue in athletes |
| Ковач І.В., Воляк Л.М. Характеристика стоматологічних захворювань у дітей, що хворіють на ендемічний зоб | 118 | Kovach I.V., Voliak L.M. Characteristics of dental diseases in children with endemic goiter |
| Комок О.А., Ідашкіна Н.Г., Терешков Д.Ю. Використання нових дротяних шин при лікуванні двобічних переломів нижньої щелепи у комбінації з остеосинтезом | 122 | Komok O.A., Idashkina N.G., Tereshkov D.Yu. Usage of new wire splints in the treatment of bilateral fractures of the mandible in combination with osteosynthesis |

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

- | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Гребняк Н.П., Агарков В.И., Грищенко С.В., Шудро С.А., Буряк Л.И. Здоровье населения Украины в глобальном измерении | 128 | Hrebniak N.P., Aharkov V.I., Hryshchenko S.V., Shchudro S.A., Buriak L.I. Health of Ukraine's population in a global aspect |
| Хоменко І.М. Дослідження стану забезпечення населення радіоактивно чистими продуктами харчування в зонах аварійних викидів Чорнобильської АЕС | 134 | Khomenko I.M. Investigation of state of population's provision with clean food products in the zones of emission from Chernobyl APS |
| Добрянська О.В. Роль поведінкових факторів та чинників довкілля у формуванні здоров'я дітей дошкільного віку | 139 | Dobrians'ka O.V. Role of behavioral factors and factors of the environment in formation of health of pre-school aged children |
| Мокієнко А.В., Ніколенко С.І., Пушкіна В.О., Недолуженко Д.І., Загоруйко М.О., Ковбасюк О.В. Еколого-гігієнічна оцінка санітарно-мікробіологічного стану та біологічної контамінації пелоїдів причорноморських лиманів | 143 | Mokiyenko A.V., Nikolenko S.I., Pushkina V.O., Nedoluzhenko D.I., Zahoruiko M.O., Kovbasiuk O.V. Ecologic-hygienic assessment of sanitary-microbiologic state and biologic contamination of pelloids of prechernomorsky estuaries |

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

- | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Гінзбург В.Г. Загальні і регіональні особливості динаміки дитячої смертності в Україні: чи досягне Україна задекларованих цілей тисячоліття? | 148 | Ginzburg V.H. General and regional peculiarities of dynamics of infant mortality in Ukraine: will Ukraine reach the declared goals of millenium? |
| Лурін І.А., Завалецький В.В., Тітов Г.І., Волошин В.О. Організаційні основи управління якістю медичної допомоги в системі Служби Безпеки України | 156 | Lurin I.A., Zavaletskiy V.V., Titov G.I., Voloshyn V.O. Organizational basis of quality management of medical aid in the system of Security Service of Ukraine |

НАШІ ЮВІЛЯРИ

- Тетяна Олексіївна Перцева**
(до ювілею від дня народження)

PREVENTIVE MEDICINE

- | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Hrebniak N.P., Aharkov V.I., Hryshchenko S.V., Shchudro S.A., Buriak L.I. Health of Ukraine's population in a global aspect | 128 |
| Khomenko I.M. Investigation of state of population's provision with clean food products in the zones of emission from Chernobyl APS | 134 |
| Dobrians'ka O.V. Role of behavioral factors and factors of the environment in formation of health of pre-school aged children | 139 |
| Mokiyenko A.V., Nikolenko S.I., Pushkina V.O., Nedoluzhenko D.I., Zahoruiko M.O., Kovbasiuk O.V. Ecologic-hygienic assessment of sanitary-microbiologic state and biologic contamination of pelloids of prechernomorsky estuaries | 143 |

SOCIAL MEDICINE

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Ginzburg V.H. General and regional peculiarities of dynamics of infant mortality in Ukraine: will Ukraine reach the declared goals of millenium? | 148 |
| Lurin I.A., Zavaletskiy V.V., Titov G.I., Voloshyn V.O. Organizational basis of quality management of medical aid in the system of Security Service of Ukraine | 156 |

OUR HEROES OF THE DAY

- 164 Tetiana Oleksiyivna Pertseva**
(to birthday jubilee)

УДК 616.831:577.112.6]-092.9-099:547.42

Ю.К. Резуненко

ВПЛИВ ПОЛІОЛІВ НА ОСНОВІ ГЛІЦЕРОЛУ НА СТАН СТРЕС-ЛІМІТУЮЧИХ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ

Харківський національний медичний університет
кафедра біологічної хімії
(зав. – д.мед.н., проф. В.І. Жуков)

Ключові слова: поліолі, щури, гама-аміномасляна кислота, триптофан, серотонін, простагландини

Key words: polyols, rats, gamma-aminobutyric acid, tryptophan, serotonin, prostaglandins

Резюме. В работе изучено состояние серотонин- и ГАМК-ергической стресс-лимитирующих систем головного мозга и простагландиновой системы сыворотки крови крыс в условиях длительного воздействия промышленных химических загрязнителей окружающей среды – полиолов, что является необходимым для раскрытия механизмов их биологического действия. Полиолы на основе глицерола (П-1103К, П-3003) в дозах 1/10 и 1/100 LD₅₀ на 30-е сутки перорального воздействия повышают содержание серотонина, его предшественника триптофана на фоне снижения ГАМК в головном мозге, а также повышают в сыворотке крови концентрацию простагландинов E₁ и E₂. Выявленные нарушения необходимо учитывать при составлении прогноза неблагоприятного влияния полиолов на здоровье населения.

Summary. The present work investigated state of serotonin- and GABA-ergic stress-limiting systems of brain and prostaglandin system of rat blood plasma in conditions of prolonged action of industrial chemical pollutants-polyols which is necessary for establishing their biological action. Polyols structurally based on glycerol (P-1103K, P-3003) in 1/10 and 1/100 LD₅₀ on the 30th day of peroral action increase the content of serotonin, its precursor-tryptophan on the background GABA decrease in brain. Polyols also increase concentration of prostaglandins E₁ and E₂ in the blood plasma. The revealed impairments must be considered when elaborating the prognosis of unfavorable influence of the substances on health population.

Сучасний рівень матеріального виробництва характеризується інтенсивним зростанням хімічної промисловості. На широкому використанні її продукції базується прогрес багатьох галузей народного господарства. Разом з тим, хімізація супроводжується потраплянням до навколишнього середовища шкідливих промислових хімічних сполук, що пов'язано з небезпекою безпосереднього та віддаленого впливу на здоров'я населення [2, 3, 7]. До числа промислових хімічних забруднювачів доквілля, зокрема водних екосистем, належать поліолі на основі гліцеролу, які характеризуються великим об'ємом синтезу, широким використанням у різних галузях народного господарства та побуті як основи промислового випуску пластмас, пінопластів, епоксидних смол, лаків, миючих засобів, емульгаторів тощо [9]. У зв'язку з цим актуальним є проведення глибоких і всебічних досліджень з метою розробки медичних заходів у системі «навколишнє середовище – здоров'я населення». Крім того, для цих речовин відсутня комплексна токсиколого-гігієнічна характеристика, не визначений прогноз біологічної активності та віддалених наслідків впливу на організм.

Вплив багатьох факторів доквілля, зокрема хімічної природи, на організм людини та тварин призводить до зміни відносної сталості внутрішнього середовища, дестабілізації біохімічних і фізіологічних процесів. У відповідь на це формується гомеостатична реакція організму, в основі якої лежить активація й мобілізація функціональних систем, специфічно відповідальних за адаптацію [1, 5]. Попередніми дослідженнями виявлено зсув оксидантно-антиоксидантної рівноваги в напрямку активації процесу перекисного окислення ліпідів і білків у біологічних мембранах та рідинах організму експериментальних тварин за умов тривалого перорального надходження поліолів. Це, у свою чергу, можна розглядати як вагомий сигнал для запуску стрес-реакції. Відомо, що активація ПОЛ є загальною метаболічною ланкою реакції напруги, тобто окислювального стресу, та ініціюючою причиною мобілізації відповідних реакцій організму [1]. Крім того, у розвитку адаптації організму експериментальних тварин до дії поліолів спостерігалася активація стрес-реалізуючих систем – симпато-адреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадреналової, що підтверджувалося збільшенням вмісту кортикотропіну, кортизолу,

адреналіну, норадреналіну та дофаміну в сироватці крові, головному мозку та печінці. З функціонуванням стрес-реалізуючих систем організму поєднано функціонування стрес-лімітуючих систем, яке спрямовано на забезпечення обмеження стрес-реакції.

Метою цього дослідження було вивчення тривало впливу поліолів на основі гліцеролу (П-1103К, П-3003-2-60) у дозах 1/10 і 1/100 LD₅₀ на стан простагландинової, серотонін- і ГАМК-ергічної стрес-лімітуючих систем сироватки крові та головного мозку щурів.

Робота виконана у межах науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету «Вивчення механізмів біологічної дії простих поліолів у зв'язку з проблемою охорони навколишнього середовища» (номер держреєстрації 0110U001812).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У роботі використано зразки речовин з регламентованими фізико-хімічними характеристиками: поліоксипропілентриол – П-1103К і поліоксиетиленоксипропілентриол – П-3003-2-60. Експерименти проведено на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 200-220г. Проведення процедур з експериментальними тваринами здійснено згідно з вимогами Державного комітету з етики. Тварини утримувалися у стаціонарних умовах віварію за постійної температури та природного освітлення [8]. Їх піддавали пероральній затравці за допомогою зонда водними розчинами речовин щоденно одноразово протягом 30 днів у дозах 1/10 і 1/100 LD₅₀, що відповідно становило для П-1103К – 0,12 і 0,012 г/кг, П-3003-2-60 – 0,32 і 0,032 г/кг маси. Тваринам контрольної групи вводили відповідні об'єми води. Дослідження вмісту показників активності стрес-лімітуючих систем – серотоніну, триптофану, γ -аміномасляної кислоти (ГАМК), простагландинів - здійснювали через 30 днів після початку експерименту. У кожній групі було по 10 тварин. Забій тварин проводили шляхом декапітації, попередньо анестезуючи тіопенталом натрію. Вміст серотоніну, триптофану в гомогенатах головного мозку щурів визначали за методом Endo, Ogura [11]. Після декапітації у тварин швидко препарували головний мозок, тканину зважували, подрібнювали й розтирали у 0,4 н НСІО₄ у співвідношенні 1:10, потім центрифугували протягом 5 хв. при 3000 об/хв при температурі 0°C. Надосадову рідину переносили у пробірки і доводили до рН 5-6 за допомогою 2н КОН на холоді. Удруге центрифугували протягом 5 хв. при 3000 об/хв і температурі 0°C. Розділення амінів проводили на колонці з карбоксиметилцелюлозою (КМЦ) типу СМ-52 фірми Whatman Biochemical (Англія). КМЦ-колонку (0,6x10 см) врівноважували 0,01 М фосфатним

буфером (рН 6,2) та наносили нейтралізований тканинний екстракт кількістю 1-4 мл. Елюцію триптофану проводили при кімнатній температурі 15 мл 0,01 М фосфатного буфера (рН 6,2), елюцію серотоніну - 15 мл 0,03 М фосфатного буфера (рН 6,2). Спектрофлюориметричне визначення здійснювали на спектрофлюориметрі MPF-4А фірми «Хітачі» (Японія). Довжина хвилі збудження для триптофану 290 нм, довжина хвилі люмінесценції – 345 нм, для серотоніну – 303 нм і 330 нм відповідно. Вміст ГАМК визначали методом рідинної хроматографії на автоматичному аналізаторі типу ААА-339 (Чехія). Для проведення калібрувальних тестів, а також кількісної оцінки хроматограм використовували промислові стандартні розчини амінокислот виробництва фірми „Lachema”, що поставляються в наборі реактивів до автоматичного аналізатора амінокислот. Вміст ГАМК визначали після її виділення хроматографічним методом на колонках з катіонообмінною смолою Dowex 50Wx4, 200-400 mesh [10]. Визначення вмісту простагландинів у сироватці крові щурів проводили з використанням методу конкурентного твердофазного радіоімунного аналізу з використанням лічильника гама-імпульсів «Бета-2» за допомогою наборів реактивів фірми «Advanced Magnetirs inc» (США). Методичні деталі проведення радіоконкурентного аналізу описані у протоколах фірми-виробника для радіоімунного комплекту. Математичну обробку результатів вимірювань проводили за допомогою калібрувальних кривих. Статистичний аналіз цифрового матеріалу здійснювали за допомогою комп'ютерного пакета для обробки й аналізу статистичної інформації Statistica 6.0 [4]. Для перевірки гіпотез щодо рівності генеральних середніх двох незалежних, непов'язаних вибірок використовували t-критерій Стьюдента з попередньою перевіркою нормальності розподілу варіант. Визначали середнє арифметичне варіаційного ряду (M) та його середню помилку (m). Відмінності між двома вибірками вважали достовірними, якщо імовірність випадкової різниці не перевищувала 0,05 (p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До числа центральних стрес-лімітуючих систем належить серотонін- та ГАМК-ергічна. Під впливом поліолів у головному мозку щурів, порівняно з контролем, спостерігалось на 30-ту добу дії 1/100 LD₅₀ збільшення вмісту серотоніну на 93% і 41% та його попередника триптофану – на 46% і 50% відповідно для 1103-К і 3003-2-60. Доза 1/10 LD₅₀ чинила менш виразний вплив на рівень серотоніну, його збільшення становило лише 38% і 20% на фоні незмінного вмісту триптофану (табл. 1).

Вплив поліолів на вміст серотоніну, триптофану та ГАМК у головному мозку щурів (30-а доба, $M \pm m$, $n=10$)

Поліол	Доза, LD ₅₀	Серотонін, нмоль/г тканини	Триптофан, нмоль/г тканини	ГАМК, мкмоль/г тканини
1103-К	1/10	17,5±1,22*	33,8±2,52	1,12±0,08*
	1/100	24,5±1,46*	45,3±3,84*	1,45±0,10*
3003-2-60	1/10	15,2±1,08*	29,7±2,22	1,13±0,09*
	1/100	17,9±1,38*	46,6±3,73*	1,38±0,12*
Контроль		12,7±1,14	31,1±2,52	2,32±0,13

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно контролю

Спостережуване збільшення концентрації серотоніну може виступати фактором деякого обмеження збудження адренергічних центрів і, тим самим, лімітування стрес-реакції. З іншого боку, отримані зміни щодо вмісту попередника й представника індоламінів можна пояснити збільшенням проникності гематоенцефалічного бар'єра нейронів для триптофану й стимуляції синтезу серотоніну в головному мозку тварин, яким вводили поліоли.

Отримані результати свідчили про достовірне зниження вмісту ГАМК на 30-ту добу дії 1/10 і 1/100 LD₅₀, яке відповідно становило в середньому 52% і 40% порівняно з контролем (табл. 1). ГАМК-ергічна система є основною гальмівною системою головного мозку, яка відіграє провідну роль в обмеженні пошкоджуючої дії процесів перезбудження за умов несприятливих впливів. ГАМК виконує дві основні функції у нервовій тканині: з одного боку, є основним медіатором гальмування, а з іншого – проміжним субстратом ГАМК-шунта, що бере участь у компенсації метаболічних розладів у головному мозку. Зниження концентрації ГАМК чітко вказує, перш за все, на неефективність захисних механізмів гальмування при підгострому впливі поліолів.

При стрес-реакції будь-якого походження, як правило, активуються й периферійні стрес-лімітуючі системи, до яких відносять антиокси-

дантну та нітрооксидергічну, а також систему простагландинів. Захисна дія простагландинів, особливо групи E, при стресорних впливах визначається трьома основними властивостями: здатністю пригнічувати викид катехоламінів з симпатичних нервових закінчень, чинити вазодилаторну та пряму цитопротективну дію [6]. У нашому випадку поява підвищеної кількості активних форм кисню за умов тривалого впливу поліолів є суттєвим сигналом для активації фосфоліпаз, насамперед фосфоліпази A₂. Цей фермент каталізує вивільнення арахідонату з фосфоліпідів. Цикло- та ліпооксигенази здійснюють ферментативне перекисне окислення арахідонової кислоти через проміжні продукти радикальної природи з утворенням важливих внутрішньоклітинних регуляторів, зокрема простагландинів.

На 30-ту добу вплив поліолів 1103-К і 3003-2-60 супроводжувався достовірним збільшенням у сироватці крові вмісту ПГЕ₁ і ПГЕ₂, порівняно з контрольною групою тварин. Для дози 1/10 LD₅₀ у випадку ПГЕ₁ це в середньому становило 42%, а для ПГЕ₂ – 23%. Для дози 1/100 LD₅₀ відповідно 92% і 58%. Концентрація ПГФ_{2α} за умов впливу 1/100 LD₅₀ практично не змінювалася, а 1/10 LD₅₀ дещо достовірно знижувалася в середньому на 38%, порівняно з контролем (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив поліолів на вміст простагландинів у сироватці крові щурів (30-а доба, $\mu\text{г/мл}$, $M \pm m$, $n=10$)

Поліол	Доза, LD ₅₀	ПГЕ ₁	ПГЕ ₂	ПГФ _{2α}
1103-К	1/10	2534±168*	4956±327*	3,28±0,44*
	1/100	3243±179*	6572±430*	4,65±0,59
3003-2-60	1/10	2776±152*	4878±269*	3,44±0,53*
	1/100	3945±188*	6058±342*	4,95±0,67
Контроль		1878±122	4012±274	5,42±0,31

Примітка: * - $p < 0,05$ відносно контролю

ВИСНОВКИ

1. У розвитку адаптації організму щурів до дії поліолів спостерігається неоднозначне реагування стрес-лімітуючих систем - активація серотонінергічної, простагландинової на фоні зменшення активності ГАМК-ергічної. Це підтверджується збільшенням вмісту серотоніну, триптофану та зменшенням ГАМК у головному мозку, підвищенням концентрації простагландинів E1 і E2 в сироватці крові.

2. Дози поліолів 1/10 і 1/100 LD50 виявляють односпрямований вплив на вміст серотоніну, триптофану та простагландинів. За умов дії 1/100 LD50 збільшення вмісту цих показників є більш виразним, ніж у випадку 1/10 LD50, що пояснюється формуванням стану організму, направлено на збереження стабільних параметрів

гомеостазу. Вплив поліолів у дозі 1/10 LD50 супроводжується виникненням напруженого адаптивного стану з початковими ознаками виснаження захисно-компенсаторних механізмів.

3. Практично однаковий рівень зниження вмісту ГАМК за умов тривалої дії поліолів, як у дозі 1/10 LD50, так й 1/100 LD50, свідчить про неефективність захисних механізмів гальмування в організмі експериментальних тварин.

4. Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується провести комплекс досліджень, спрямованих на всебічне обґрунтування механізмів біологічної дії поліолів з метою визначення їх потенційної небезпеки та нормування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барабой В.А. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов / В.А. Барабой // Успехи соврем. биологии. – 1991. – Т. 111, № 6. – С. 923-931.
2. Белицкий Г.А. Химический канцерогенез / Г.А. Белицкий // Проблемы клинич. медицины. – 2006. – № 1 (5). – С. 10-15.
3. Белозерова С.М. Особенности формирования заболеваемости в условиях индустриального труда и новых технологий / С.М. Белозерова // Медицина труда и пром. экология. - 2011. - № 3. - С. 13-19.
4. Боровиков В.А. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере / В.А. Боровиков. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.
5. Григорян Р.Д. Самоорганизация гомеостаза и адаптации / Григорян Р.Д. – К.: Академперіодика, 2004. – 501 с.
6. Кухарь В.П. Химия биорегуляторных процессов / В.П. Кухарь, А.И. Луйко. – К.: Наукова думка, 1991. – 367 с.
7. Малышева А.Г. Неучтенная опасность воздействия химических веществ на здоровье человека / А.Г. Малышева // Гигиена и санитария. - 2003. - № 6. - С. 34-36.
8. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко [та ін.]. – К.: Авіценна, 2002. – 156 с.
9. Простые и макроциклические эфиры: научные основы охраны водных объектов / Л.Д. Попова, О.В. Зайцева, Р.И. Кратенко [и др.]; под ред. В.И. Жукова. – Х.: Торнадо, 2000. – 438 с.
10. Carmona F. Purification of GABA on small columns of DOWEX 50W, combination with a method for separation of biogenic amines / F. Carmona, C. Gomes, G. Trolin // Acta Pharmacol. Toxicol. – 1980. – Vol. 46. – P. 235-240.
11. Endo J. Separation of biogenic amines in rat brain on a phosphorylated cellulose column / J. Endo, J. Ogura // Eur. J. Pharmacol. – 1973. – N 21. – P. 293-298.



УДК 616.31-08-039.71.004.64+617.3

**В.В. Лепский,
О.В. Деньга,
О.А. Макаренко**

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НА МОДЕЛИ КАРИЕСА И ГИНГИВИТА У ЖИВОТНЫХ

ГУ «Институт стоматологии АМН Украины»

Ключевые слова: крысы, кариес, гингивит, комплексная профилактика

Key words: rats, caries, gingivitis, complex prophylaxis

Резюме. В експерименті на моделі карієсу та гінгівіту біохімічними методами показано, що застосування патофізіологічно обґрунтованих адаптогенних, мікроелементних та антиоксидантних препаратів дозволяє ефективно попереджати порушення в пульпі зубів, яснах, альвеолярному відростку, запобігати резорбції кісткових тканин та розвитку карієсу у тварин.

Summary. In the experiment on caries and gingivitis model by means of biochemistry methods it was shown that use of pathophysiologicaly justified adaptogenic, microelement and antioxidant medicines makes it possibly to prevent disturbances in the dental pulp, gums and alveolar process, to prevent bone tissues resorption and caries development in animals.

За последние десятилетия интенсивность поражения кариесом зубов у взрослого населения Украины, как и во всех странах СНГ, возросла в 1,5-2 раза [5,6,7,8]. При этом количество зубов, сохранившихся для поддержания жевательной функции, на 15-30% ниже минимально допустимого уровня.

Высокая распространённость кариеса зубов и заболеваний тканей пародонта у детей и взрослого населения Украины при наличии ЗЧА [3] свидетельствует о необходимости разработки лечебно-профилактических терапевтических комплексов сопровождения ортопедического лечения. Комплексная терапия, на наш взгляд, необходима для воздействия на различные звенья защитных систем организма на различных иерархических уровнях для пролонгирования полученных положительных результатов [2].

В стоматологии используются различные препараты для нормализации процессов костного метаболизма, профилактики заболеваний тканей пародонта, нормализации микробиоценоза в полости рта [1,4]. Однако применение при протезировании указанных препаратов без диагностики и соответствующего патофизиологического их подбора является неэффективным, так как каждая конкретная клиническая ситуация имеет свои особенности и требует индивидуального подхода. Кроме того, в ряде случаев, например при генетической предрасположенности к той или иной патологии, необходимо изменить вид протезирования.

В настоящее время в ортопедии недостаточно изучено и применение незаменимых многофункциональных микроэлементов, таких как цинк,

медь, селен и др., аминокислот, адаптогенных, антиоксидантных и антистрессовых препаратов. Не разработаны и прогностические, диагностические тесты, позволяющие выбрать метод лечения и оптимизировать состав лечебно-профилактических комплексов при протезировании.

Поэтому целью данного экспериментального исследования было изучение эффективности предложенного на основании результатов эпидемиологических обследований и диагностического тестирования пациентов 18-30 лет комплекса препаратов, обладающего адаптогенными, антиоксидантными, остеотропными и противовоспалительными свойствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследование разработанного терапевтического комплекса, обладающего адаптогенными, антиоксидантными, остеотропными и противовоспалительными свойствами, воздействующего на разные звенья защитных систем организма (адаптол, эсмин, карнитон, эликсир «Виноградный»), было проведено на 30 крысах-самках линии Вистар стадного разведения месячного возраста массой 46-58 г. Крыс содержали на кариесогенной диете Стефана с добавлением в неё перекисленного масла (перекисное число 43 ммоль активного кислорода / кг) из расчета 1 мл на животное. Крыс распределили на группы по 10 шт. следующим образом: диета вивария (ДВ), кариесогенный рацион + перекисленное масло (КР + ПМ), КР + ПМ + профилактический комплекс (адаптол 45 мг/кг, эсмин 45 мг/кг и карнитон 45 мг/кг, эликсир «Виноградный»).

Препараты «Адаптол» и «Эсмин» вводили ежедневно перорально в виде водной суспензии

2,25 мг/крысу на начало эксперимента. Карнитон разводили водой в 100 раз и вводили ежедневно 0,45 мл/крысу. Эликсир «Виноградный» разводили в 5 раз и ежедневно проводили орошение в полости рта. Крыс взвешивали каждую неделю и проводили перерасчет доз. Через месяц животных выводили из эксперимента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 обобщены результаты оценки степени поражения кариозным процессом и атрофии альвеолярной кости у животных. Как видно из этих данных, под влиянием кариесогенного рациона и дополнительного введения

периокисленного масла в течение месяца резорбция костной ткани альвеолярной кости крыс увеличилась, о чём судили по достоверному увеличению показателя атрофии ($p < 0,001$).

Атрофия альвеолярного отростка на сочетанной модели кариеса и гингивита увеличилась по сравнению с группой ДВ на 37,6%. У животных, которые на сочетанной модели получали профилактический комплекс, атрофия альвеолярного отростка снижалась на 33,2 %, приближаясь к параметрам в контрольной группе «Диета вивария».

Таблица 1

Атрофия альвеолярного отростка и интенсивность поражения кариесом зубов у животных экспериментальных групп ($M \pm m$)

Группы	Атрофия альвеолярного отростка, %	Количество кариозных полостей в среднем на 1 крысу	Глубина поражения зубов кариесом, баллы
Диета вивария	12,8 ± 0,7	5,1 ± 0,4	5,4 ± 0,4
КР + ПМ	20,5 ± 0,8 $p < 0,001$	8,6 ± 0,5 $P < 0,001$	10,1 ± 0,8 $p < 0,001$
КР + ПМ + профилактический комплекс	13,7 ± 0,5 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$	5,9 ± 0,4 $p > 0,1$ $p_1 < 0,005$	6,8 ± 0,6 $p > 0,1$ $p_1 < 0,001$

Примечание: p – показатель достоверности отличий от показателей в группе «Диета вивария»; p_1 – показатель достоверности отличий от показателей в группе «Кариесогенный рацион + перекисленное масло»

Нахождение животных на кариесогенном рационе привело к достоверному увеличению количества кариозных полостей и глубины поражения зубов кариесом ($p < 0,001$). В группе крыс, которым вводили лечебно-профилактический комплекс, интенсивность поражения по сравнению с группой сочетанной патологии была ниже на 31,4%. Глубина поражения зубов кариесом в группе животных с сочетанной патологией была на 46,5% выше, чем в группе ДВ. В основной группе глубина поражения, по сравнению с группой КР + ПМ, была ниже на 32,7%.

Эти показатели свидетельствуют об остеотропном, пародонтопротекторном и кариеспрофилактическом эффекте комплекса.

Данные изменения ЩФ и КФ в эксперименте свидетельствуют о кариеспрофилактическом и остеотропном эффекте излучаемого комплекса и о том, что предлагаемый комплекс эффективно стимулирует минерализующую функцию пульпы (табл. 2).

Оценивая антиоксидантные свойства комплекса по антиоксидантному индексу (АПИ = МДА / каталаза) и маркерам ПОЛ (МДА) и АОС (каталаза) в десне, мы отметили увеличение МДА в группе с сочетанной патологией по сравнению с ДВ на 45,4% и снижение его в профилактической группе по сравнению с сочетанной патологией на 42%, что свидетельствует о

влиянии его на ПОЛ - снижение его. Активность каталазы в десне крыс в группе с сочетанной патологией на 34,6% ниже, чем в группе ДВ. В группе крыс, которые получали профилактические добавки, активность каталазы была на 20% выше, чем в группе с сочетанной патологией, что свидетельствует о выраженном антиоксидантном эффекте профилактического комплекса и повышении показателей антиоксидантной защиты у крыс, получавших профилактику (табл. 2).

Таблица 2

Активность КФ и ЩФ пульпы зубов животных экспериментальных групп ($M \pm m$)

Группы	Активность кислой фосфатазы, мк-кат/кг	Активность щелочной фосфатазы, мк-кат/кг
Диета вивария	0,041 ± 0,006	2,35 ± 0,19
КР + ПМ	0,065 ± 0,008 $p < 0,015$	1,74 ± 0,12 $p < 0,015$
КР + ПМ + профилактический комплекс	0,048 ± 0,005 $p > 0,1$ $p_1 < 0,09$	2,07 ± 0,16 $p > 0,1$ $p_1 < 0,07$

Примечание: p – показатель достоверности отличий от показателей в группе «Диета вивария»; p_1 – показатель достоверности отличий от показателей в группе «Кариесогенный рацион + перекисленное масло»

Оценивая противовоспалительную эффективность комплекса по активности маркеров воспаления эластазы и КФ, мы отметили повышение более чем в 2 раза КФ и эластазы в группе сравнения с сочетанной патологией по срав-

нению с группой ДВ. А в профилактической группе эти параметры снизились по сравнению с группой сравнения с сочетанной патологией на 35,9% и 35,5% соответственно (табл. 3).

Таблица 3

Активность ферментов в десне животных экспериментальных групп (M±m)

Группы	Активность КФ, нкат/г	Активность эластазы, нкат/г	Содержание МДА, мкмоль/г	Активность каталазы, нкат/г
Диета вивария	2,8 ± 0,3	20,3 ± 1,6	9,4 ± 0,8	10,7 ± 1,1
КР + ПМ	6,4 ± 0,6 p<0,001	42,5 ± 4,7 p<0,001	20,7 ± 2,3 p<0,001	7,0 ± 0,6 p<0,009
КР + ПМ + профилактический комплекс	4,1 ± 0,3 p<0,004 p ₁ <0,004	27,4 ± 3,1 p<0,05 p ₁ <0,001	12,0 ± 1,5 p>0,1 p ₁ <0,001	8,4 ± 0,7 p>0,07 p ₁ >0,1

Примечание: p – показатель достоверности отличий от показателей в группе “Диета вивария”; p₁ показатель достоверности отличий от показателей в группе “Кариеогенный рацион + перекисленное масло”

Состояние костных тканей (табл. 4) в значительной степени определяется характером протеолиза, участвующего как в образовании коллагена, так и в его разрушении. Активность протеолитических ферментов, осуществляющих превращение проколлагена в коллаген путём ограниченного протеолиза в костной ткани, характеризует общая протеолитическая активность (ОПА). Поэтому принято считать, что уровень ОПА в костной ткани пропорционален уровню остеогенеза. В группе с сочетанной патологией нами отмечено снижение ОПА на 21,3% по

сравнению с группой на диете вивария. В профилактической группе нами отмечено увеличение ОПА на 38,9% по сравнению с группой сравнения с сочетанной патологией. В нашем исследовании увеличение ОПА в костной ткани челюстей крыс может быть связано с активацией процессов репаративной регенерации и коллагенообразующей функции остеобластов. Проведенный анализ костной ткани ОПА показал способность предлагаемого комплекса стимулировать процесс образования коллагена в костной ткани.

Таблица 4

Влияние остеотропных препаратов на биохимические показатели в гомогенатах костной ткани челюсти крыс (M±m)

Группы	ОПА, нкат/г	Активность эластазы, нкат/г	Содержание ЩФ, нкат/г	Активность КФ, нкат/г
Диета вивария	250,7 ± 18,4	2,9 ± 0,3	75,4 ± 9,1	9,3 ± 0,7
КР + ПМ	197,3 ± 20,6 p<0,06	6,5 ± 0,7 p<0,001	112,8 ± 10,3 p<0,012	21,4 ± 2,6 p<0,001
КР + ПМ + профилактический комплекс	274,2 ± 30,9 p>0,1 p ₁ <0,05	3,7 ± 0,4 p>0,1 p ₁ <0,004	192,1 ± 7,4 p>0,1 p ₁ <0,01	12,0 ± 1,4 p>0,1 p ₁ <0,004

Примечание: p – показатель достоверности отличий от показателей в группе “Диета вивария”; p₁ показатель достоверности отличий от показателей в группе “Кариеогенный рацион + перекисленное масло”

Активность другого протеолитического фермента в костной ткани – эластазы - характеризует степень резорбции кости. Как показано в нашем эксперименте, в группе сравнения с сочетанной патологией активность этого фермента в костной ткани челюсти достоверно возросла (P₁<0,001). Введение профилактического комплекса способ-

ствовало торможению активности эластазы на 43,1% (p₁<0,001). Полученные данные свидетельствуют о способности комплекса профилактических препаратов существенно тормозить усиленную резорбцию костной ткани челюстей.

Активность щелочной фосфатазы (маркера остеобластов) в костной ткани челюстей крыс в

группе сочетанной патологии увеличивается на 49,6% по сравнению с интактной группой ($P_1 < 0,001$). Назначение профилактического комплекса стимулировало активность ЩФ, а значит, и физиологическую активность остеобластов костной ткани челюстей. Так, этот показатель увеличился на 70,3% по сравнению с активностью ЩФ в группе сравнения с сочетанной патологией, что позволяет утверждать, что комплекс эффективно стимулирует функциональную активность остеобластов и процессы минерализации в костной ткани челюстей на сочетанной модели кариеса и гингивита.

Анализ костной ткани челюстей показал, что моделирование сочетанной патологии приводит также к увеличению активности КФ на 130% ($p_1 < 0,001$), что свидетельствует об активации процессов резорбции в костной ткани челюстей. Проведение профилактики привело к значительному торможению вспышки активности КФ, а значит и процессов резорбции на 56,1%. Приведенные результаты свидетельствуют об остео-

стетропном характере действия профилактического комплекса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать вывод, что кариесогенный рацион с добавлением перекисленного масла существенно усугубляет резорбцию костной ткани альвеолярного отростка и течение кариозного процесса. Интенсификация кариеса под влиянием перекисей, как показали наши исследования, связана с нарушением минерализующей функции пульпы. Кроме того, в десне при моделировании патологии отмечено снижение антиоксидантной защиты на фоне интенсификации ПОЛ. Применение предложенного профилактического комплекса эффективно предупреждало нарушения в пульпе, десне, альвеолярном отростке, предотвращало резорбцию костной ткани альвеолярного отростка и развитие кариеса зубов у экспериментальных животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Громов В.О. Развитие дисбиозов полости рта при различных видах зубного протезирования / В.О. Громов, Н.В. Рожкова, О.Э. Кнава // Вісник стоматології. – 2008. – № 1. – С. 11-12.
2. Деньга О.В. Адаптогенные профилактика и лечение основных стоматологических заболеваний у детей: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматология» / О.В. Деньга. – Одесса, 2000. – 40с.
3. Деньга О.В. Поширеність зубо-щелепних аномалій і карієсу зубів у дітей у період раннього змінного прикусу / О.В. Деньга, Б.М. Мірчук, М. Раджаб // Укр. стоматол. альманах. – 2004. - № 1-2. – С. 48-51
4. Зобнин В.В. Состояние пародонта и минерального компонента челюстных костей после удаления зубов и ортопедического лечения мостовидными протезами: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматология» / В.В. Зобнин. – Чита, 1993. – 221 с.
5. Косенко К.Н. Эпидемиология основных стоматологических заболеваний у населения Украины и пути их профилактики: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматология» / К.Н. Косенко. – Одесса, 1994. – 39с.
6. Кузьмина Э.М. Стоматологическая заболеваемость населения России / Э.М. Кузьмина. – М.: МГМСУ, 1999. – 128 с.
7. Леус П.А. Методы и подходы к обоснованию и практической реализации индивидуальной профилактики кариеса зубов у взрослых / П.А. Леус // Dental forum. – 2008. – № 1(25). – С. 34-51.
8. Мониторинг стоматологической заболеваемости у детей Украины // Эпидемиология основных стоматологических заболеваний: материалы конф. (Ивано-Франковск, 15-17 апреля 2004 г.) / К.Н. Косенко, О.В. Деньга [и др.].



УДК 616-006:378.147:336.77

**В.Ф. Завізіон,
І.М. Бондаренко**

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВИКЛАДАННЯ ОНКОЛОГІЇ ЯК ОСНОВА ВДОСКОНАЛЕННЯ НАВЧАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»
кафедра онкології та медичної радіології
(зав. – д.мед.н., проф. І.М. Бондаренко)*

Ключові слова: кредитно-модульна система, підходи до навчання, самостійна робота студента, освітньо-кваліфікаційна характеристика, робоча програма, мотивація до навчання

Key words: credit modular system, study approaches, students self-study, educational-qualification characteristics, work program, study motivation

Резюме. *Рассматриваются различные подходы к организации учебного процесса, возможность их применения в преподавании онкологии. Наиболее целесообразным представляется применение инвариантного подхода к обучению, который позволяет выделить самые важные вопросы специальности, наиболее часто встречающиеся в клинической практике, и на их основе обеспечить освоение основных видов практической деятельности. Большое значение имеет высокая мотивация студента к освоению профессии врача.*

Summary. *Different approaches to organization of education process and their use in oncology training are considered. The use of invariant approach to study is the most appropriate one; it helps to place emphasis on the most important issues and the most common ones in clinical practice, and on their basis to provide mastering of basic practical activities. Student's motivation is of a great importance to master profession of a doctor.*

У 2006/2007 навчальному році в усіх вищих навчальних закладах України III – IV рівнів акредитації впроваджена Європейська кредитно-трансферна (кредитно-модульна) система (ECTS). Підготовка лікаря на додипломному етапі здійснюється за освітньо-професійними програмами загальної лікарської підготовки фахівця освітньо-кваліфікаційного рівня «спеціаліст» за базовими спеціальностями «Лікувальна справа», «Педіатрія» та «Медико-профілактична справа» з подальшою спеціалізацією на післядипломному етапі за професійними програмами здобуття певної лікарської спеціальності [10]. На етапі додипломної підготовки у медичних навчальних закладах на викладання онкології зменшено кількість годин зі 108 до 90. При цьому академічний час скорочується з 45 астрономічних хвилин до 40 [14]. 30 годин з вказаних вище відводиться на самостійну підготовку, 10 – на лекції та лише 50 – на практичні заняття. На тестовий контроль знань відводиться 6,5 год, на курацію хворих – 8,5 годин та 35 годин припадає на оволодіння практичними навичками [6]. І це на викладання однієї з найбільш важливих медичних дисциплін. Адже недостатнє оволодіння основами онкології в студентські роки призводить до виявлення значної кількості занедбаних злоякісних пухлин практикуючими лікарями.

Як свідчить практика, далеко не всі викладачі володіють сучасними методами навчання, зводячи педагогічний процес до простої трансляції матеріалу з існуючих навчально-методичних

видань [9]; тому пошук та застосування на практиці сучасних високоефективних методик навчання та викладання дисциплін є актуальною проблемою.

Традиційно у вищій школі здебільшого застосовується інформативний та діяльнісний підходи до навчання [1]. Іншими варіантами є проблемне, програмоване, контекстне, сугестивне та інші види навчання.

Інформативний підхід передбачає передачу інформації від викладача до студента на лекції (читання підручника - також передача інформації, хоча й без безпосередньої участі викладача), а далі – на контролі – від студента до викладача.

Передача інформації від викладача до студента та навпаки, практична діяльність студента є невід'ємною частиною навчального процесу. Провідною організаційною формою навчання вважається лекція, оскільки викладач передбачає подальшу самостійну позааудиторну роботу, і завдання лекції – спрямувати цю роботу [12]. Проте у такого підходу є також суттєвий недолік. За даними досліджень учених-психологів [8], у пам'яті людини залишається 10% того, що вона чує, 50% того, що вона бачить, 90% того, що вона робить. Вважається, що протягом лекції студент засвоює 20% інформації, а в процесі практичної діяльності – до 90% інформації, яку він сприймає.

Кількість інформації, яку повинен засвоїти студент за час навчання, є дуже великою. Кількість практичних навичок – також (програмою з

онкології передбачено оволодіння 8-ми навичками загально-клінічних досліджень, 3-ма спеціальними навичками та 23-ма навичками опрацювання плану обстеження, формулювання діагнозу та призначення плану лікування). За досить короткий проміжок часу, що виділяється на вивчення будь-якого предмету, в тому числі й онкології, неможливо ні якісно засвоїти великий обсяг теоретичної інформації, ні досконало оволодіти практичними навичками. При цьому перенавантаження теоретичним матеріалом може мати зворотній ефект, коли замість стрункого розуміння основ предмету студент перестає розуміти його взагалі. Як наслідок, знижується інтерес до вивчення предмету. Якщо подібна ситуація повторюється від вивчення одного предмету до іншого, знижується загальна успішність студента, зникає зацікавленість у вивченні медицини в цілому. Зрештою, навіть після закінчення вищого навчального закладу, у людини протягом багатьох років, якщо не всього життя, зникає зацікавленість у поглибленому вивченні тієї чи іншої спеціальності, самовдосконаленні. Людина в такому випадку ніколи не стане гарним лікарем, висококваліфікованим спеціалістом.

Діяльнісний підхід передбачає формування професійної діяльності, оволодіння та закріплення навичок, направлених на вирішення професійних та інших задач. Осмислення, дослідження уже здійсненої діяльності з метою фіксації її результатів і підвищення ефективності в майбутньому розглядається як рефлексія [21]. Професійна рефлексія є важливим фактором у саморозвитку й професійному зростанні студента-медика, оскільки якраз вона сприяє формуванню ціннісних орієнтацій, прагнень, способів діяльності, ставлення до своєї майбутньої професійної діяльності й до самого себе [11]. Методично діяльнісний підхід покладений в основу самостійної роботи студента [1].

Самостійна робота студентів – важлива форма навчального процесу під керівництвом і контролем викладача, у ході якої здійснюється творча діяльність, направлена на здобуття й закріплення наукових знань, освоюються нові навички пізнання, формується науковий світогляд та особисті переконання щодо використання здобутих знань та вмій у практичній діяльності – у поліклініках, палатах стаціонару, реанімації та на етапах реабілітації [20]. У Болонській системі викладання самостійній роботі студента приділяється досить серйозна увага [15, 20].

Одним з варіантів самостійної роботи студентів є науково-дослідницька робота під керів-

ництвом викладача. Інший вид самостійної роботи студента реалізується в тому, що вона в часі і просторі відділена від навчального процесу, і оскільки позааудиторна самостійна робота ведеться без безпосередньої участі викладача, його керівництва, то ці дії здійснюються опосередковано – за допомогою аналітичного та навчально-методичного забезпечення; при цьому відбувається концентрація досвіду (знань, умінь, навичок, способів діяльності) і способів його передачі (безпосередні вказівки – інструкції до дій, наприклад, у палатах реанімації, при наданні невідкладної допомоги вдома, при проведенні первинної, вторинної й третинної профілактики і т.і.). Розробляються та впроваджуються інші методи самостійної роботи студентів – «кейс-метод», метод «внутрішньої гри» і т.д. [20].

Проблемне навчання є ще одним підходом до засвоєння навчального матеріалу. Викладач створює проблемну ситуацію та керує діяльністю студентів з самостійного вирішення проблеми [1, 18]. Такий підхід може бути успішно реалізованим при роботі в невеликій студентській групі чи індивідуально. Його можна застосовувати і при викладенні лекційного матеріалу, проте ефективність такого підходу, певно, буде нижчою. Разом з тим, якщо ситуація запропонована на лабораторних чи практичних заняттях, а решту знань студент отримає на лекції, інтерес як до ситуації, так і до лекції зростає.

Останні більше ніж півстоліття широкого застосування набуло **програмоване** навчання (тести). Більш поширеним є т.з. розгалужений метод програмованого навчання, тобто застосування тестів з запропонованими варіантами відповідей. Застосування такого методу здебільшого призводить до простого заучування правильної відповіді та практично виключає або мінімізує мислення, оцінювання ситуації. Не є секретом, що в умовах українських вищих навчальних закладів іноді застосування такого методу може привести до заучування неправильної відповіді на тест, оскільки досить часто як у підручниках, так і у загальноприйнятих для тестування програмах, навіть тих, що використовуються для ліцензійних іспитів, застосовуються некоректні тести. Більш раціональним є застосування лінійного програмування, коли студенти самостійно шукають відповідь на поставлені питання. У такому разі задіяним є клінічне мислення (у разі вивчення медичних предметів). Проте в такому випадку складніше перевіряти знання, тому на практиці здебільшого застосовується розгалужений метод [1].

Суть **контекстної** форми навчання полягає у системі переходів від навчальної роботи академічного типу до навчально-виробничої, а від неї – до реальної професійної діяльності [3, 17]. Елементами контекстного навчання, що традиційно застосовуються у вищій медичній освіті, є застосування ситуаційних задач, науково-дослідна робота студента, виробнича практика.

Основою **сугестивного** навчання є використання збудження першої сигнальної системи й емоційний фактор на фоні загальної релаксації людини, яка навчається [1]. Деякі положення цього методу можуть бути успішно реалізовані в системі вищої медичної освіти, зокрема покладання в основу навчання інтересу, мотивації і вивчення окремих питань укрупненими одиницями, блоками. Застосування елементів сугестивного методу потребує значних зусиль викладача, максимальної мобілізації його інтелектуальних і емоційних ресурсів та певних акторських здібностей.

З розвитком комп'ютерних технологій навчання вони знаходять все більше застосування в освіті взагалі й у вищій освіті зокрема. Вищими навчальними закладами накопичений значний досвід використання комп'ютерів у різних навчальних та виробничих потребах. Найчастіше комп'ютери застосовують для мультимедійного супроводження заняття, тестування тощо. Чи не найцікавішим є застосування **інтерактивних** технологій навчання, що побудовані на груповому діалогічному дослідженні можливостей професійної діяльності в контексті особистісних інтересів студентів, тобто ґрунтуються на активному та емоційному спілкуванні студентів один з одним, що сприяє усвідомленню та розв'язанню їх власних проблем: подоланню комплексу неповноцінності; підвищенню конкурентоспроможності; набуття вмінь швидкого встановлення ділового контакту, мотивування й розвитку у них прихильності до професійної діяльності. Оволодіння культурою і формування власного стилю ділового спілкування, ефективних прийомів вербального й невербального взаєморозуміння з партнерами, опанування технологіями управління тощо, які без наявності співрозмовника, наодинці з собою, розв'язати практично неможливо [2].

Перехід до Болонської системи навчання супроводжується впровадженням **модульно-компетентісного** підходу до отримання знань. Компетентність розглядається як результат освоєння компетенцій конкретною особистістю; компетенція – як система знань, умінь, особистісних якостей, практичного досвіду, що

зумовлюють готовність особи до успішної професійної діяльності в тій чи іншій області [1]. Саме компетентність майбутнього фахівця й повинна виступати сьогодні основним освітнім рівнем випускника вищого медичного навчального закладу. Компетентність як інтегральна якість особи – це успішно реалізована в діяльності компетенція [13].

Компоненти компетентності у сфері діяльності лікаря можуть бути представлені таким чином:

- знання, отримані на практичних заняттях, лекціях і в процесі самостійної підготовки;
- особиста мотивація;
- уміння на практиці застосовувати отримані теоретичні знання й практичні навички.

Виділення компетентності у межах кредитно-модульної системи навчання забезпечує формування професійно-орієнтованих і мотивованих лікарів, які хочуть навчатися медицині й знають, як це робити.

Не занижуючи ролі традиційних підходів до навчання, слід зауважити, що більш ефективним варіантом є так званий **інваріантний** підхід.

Інваріант – та діяльність, ті знання, що складають основу професіоналізму. Вони рідко змінюються, на них необхідно орієнтуватися при підготовці спеціаліста. Суть інваріантного підходу до навчальної діяльності в цілому полягає в такому: шляхом аналізу того чи іншого класу окремих явищ виділяються основні одиниці навчального матеріалу та правила їх поєднання [1].

Суть **інваріантного** підходу до вивчення клінічних дисциплін передбачає вивчення чітко обмеженого переліку захворювань, що зустрічаються найчастіше. Це дає змогу виконувати основні види професійної діяльності. Професіоналізм лікаря-випускника має визначатися не кількістю вивчених захворювань, а його професійним мисленням і поведінкою, уміннями й навичками при виконанні професійних обов'язків [1].

Клінічний мінімум, яким повинен володіти випускник, визначений освітньо-кваліфікаційною характеристикою (ОКХ) [6]. ОКХ випускника вищого навчального закладу узагальнює зміст освіти, тобто відбиває цілі освітньої та професійної підготовки, визначає місце фахівця в структурі системи охорони здоров'я й вимоги до його компетентності. ОКХ встановлює галузеві кваліфікаційні вимоги до соціально-виробничої діяльності й державні вимоги до характеристик та якостей особи [10]. ОКХ визначає цілі та вимоги з усіх дисциплін соціально-гумані-

тарного, медико-біологічного та клінічного профілів [6]. При цьому, за замовчуванням, кінцевою метою навчання у медичному ВНЗ є випуск, перш за все, лікаря загальної практики. Компетенції лікаря загальної практики, як, зрештою, і лікаря будь-якої іншої спеціальності, регламентуються галузевими стандартами, які, на жаль, потребують оновлення [16].

ОКХ покладена в основу програм навчальних дисциплін. Проте досить часто програми передбачають знання досить вузько професійних питань, для оволодіння якими, з одного боку, треба як мінімум пройти навчання в інтернатурі, з іншого – лікар загальної практики взагалі ніколи в житті не буде застосовувати ці знання та практичні навички в своїй діяльності, оскільки для їх виконання потрібні умови високоспеціалізованої клініки. Так, типова навчальна програма з онкології однією з кінцевих цілей дисципліни має визначення тактики ведення хворих на найбільш поширені онкологічні захворювання. Але ж у компетенцію лікаря загальної практики на діагностичному етапі роботи з хворим входить лише попереднє обстеження хворих з підозрою на рак та направлення хворого до лікаря-онколога. Уточнююче ж обстеження хворого проводиться спеціалістом-онкологом, а план лікування взагалі визначається онкологічним консилиумом. Звичайно, лікарю загальної практики не завадить знати, як лікувати ту чи іншу пухлину, проте лікувати онкологічні захворювання самостійно він не буде.

Чи не більш важливою кінцевою ціллю дисципліни слід вважати діагностику злоякісних пухлин на доклінічній стадії розвитку хвороби. Проте такого пункту серед кінцевих цілей дисципліни немає. Ось і маємо 60 відсотків занедбаних пухлин серед вперше виявлених. Разом з цим, навчальна програма [15] передбачає у переліку практичних навичок, якими повинен оволодіти студент під час модулю (читай – лікар загальної практики у своїй практичній діяльності), здебільшого лише ті навички, що вже засвоєні студентами при вивченні попередніх дисциплін, зокрема пропедевтики внутрішніх хвороб. Лише пальпація молочної залози та регіонарних лімфовузлів є тим практичним навиком, що буде вкрай необхідним лікарю загальної практики. Засвоєння техніки узяття зіскобу з пухлини, змиву зі статевого органа, пункційна біопсія захворювань молочної залози й м'яких тканин навряд чи знадобиться лікарю загальної практики. Адже це досить високоспеціалізовані дослідження, що потребують певної кваліфікації лікарів і оснащення клініки.

Вважаємо, що досить мало часу приділяється засвоєнню питань паліативної медицини. Але ж лікарю загальної практики нерідко доводиться мати справу з хворими в термінальній стадії хвороби, і знання основ симптоматичного лікування є досить важливим. Мало уваги приділяється також питанням реабілітації хворих. На практиці ж цій темі взагалі мало приділяється уваги. Спеціалісти-онкологи перед усім своєю метою вважають лікування раку, реабілітацію ж здебільшого відкладають на потім, а коли хворий покидає стіни онкологічного закладу, спеціаліст загальної практики не знає, що з ним робити, а іноді й зовсім не задумується про необхідність реабілітаційних заходів. Ось і залишається хворий інвалідом тоді, коли його можна й потрібно реабілітувати соціально й медично.

У цілому ж типова навчальна програма [15] з онкології цілком відповідає вимогам інваріантного підходу до вивчення дисципліни. Це дає змогу сформулювати робочу програму на кафедрі так, аби визначити основні захворювання, знання симптоматики та особливостей своєчасної діагностики яких сприятиме розвитку високого професіоналізму майбутнього лікаря. Для повноцінного засвоєння матеріалу необхідним є забезпечення студентів підручниками та посібниками, які не були б перевантажені зайвою інформацією, несли лише найнеобхідніше інформаційне навантаження, але були багатofункціональними, давали змогу студенту без зайвого клопоту знайти ту інформацію, яка представляє для нього інтерес, мали ознаки певної педагогічної технології і забезпечували умови для самостійного навчання [19].

Типовою навчальною програмою з онкології на 5-х курсах медичних вузів передбачено вивчення таких тем, як: 1) діагностика злоякісних пухлин, принципи й методи лікування злоякісних новоутворень, паліативна медична допомога в онкології, принципи деонтології в онкології, етичні аспекти надання паліативної допомоги в онкології, лікування болю; 2) рак губи, рак слизової порожнини рота і язика; 3) рак стравоходу, рак шлунка; 4) рак підшлункової залози, первинний і метастатичний рак печінки, рак жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, рак Фатерова соска; 5) пухлини тонкої кишки, рак ободової кишки, рак прямої кишки, рак анального каналу; 6) рак глотки й трахеї, рак легень, пухлини грудної клітки, пухлини середостіння; 7) рак молочної залози; 8) рак щитоподібної залози; 9) хвороба Ходжкіна, неходжкінські лімфоми, гемобластози; 10) рак шкіри, меланома; 11) пухлини м'яких тканин; 12)

рак тіла й шийки матки, рак яєчників, пухлини зовнішніх жіночих статевих органів; 13) рак нирки, пухлини сечовивідних шляхів; 14) рак передміхурової залози, рак яєчка, рак статевого члена.

Клінічні теми, як правило, передбачають вивчення таких питань, як епідеміологія, захворюваність, передракові захворювання та основні причини виникнення раку тієї чи іншої локалізації, фактори ризику, групи підвищеного ризику, профілактика, гістологічна класифікація, клініко-анатомічні особливості, форми росту, шляхи метастазування, стадії та класифікація за TNM, клініка, диференційний діагноз, діагностика, лікування, реабілітація.

На 6-му курсі передбачено вивчення таких питань як: 1) онконастороженість. Скринінг онкозахворювань. Доклінічна, рання та диференціальна діагностика онкозахворювань. Інструментальні методи діагностики, методи морфологічної верифікації. Алгоритми обстеження при підозрі на рак. Первинна та вторинна профілактика онкозахворювань; 2) сучасні принципи та методи лікування пухлинних захворювань: хірургічне лікування, хіміотерапія, променева терапія. Принципи й планування комбінованого лікування пухлин основних локалізацій. Результати лікування пухлинних захворювань на різних стадіях. Принципи реабілітації хворих. Прогноз. Принципи й методи реабілітації онкохворих; 3) лікування ускладнених форм раку. Екстренна терапія в онкології. Паліативне і симптоматичне лікування онкохворих. Больовий синдром, особливості болю залежно від захворювання. Методи знеболення.

Нами готуються навчальні посібники за всіма темами, передбаченими типовою навчальною програмою МОЗ України з онкології. Деякі з них у вигляді попередніх версій розташовані на сайті кафедри. Після того, як за їх допомогою пройдуть навчання декілька груп студентів та будуть внесені додаткові правки, посібники будуть видані типографським способом та розміщені в мережі Internet.

Посібник укладено за принципом конспекта. На кожен пункт робочої програми студент знайде конспективну відповідь. Більш детальну відповідь на те чи інше питання робочої програми студент може знайти, використовуючи рекомендований список літератури. Наведені тести передбачають хоча б два питання на кожен пункт робочої програми та дозволять студенту самостійно перевірити знання. У наведеному словнику студент знайде трактування медичних термінів та епоніми за певною темою. Витяги з наказів

МОЗ України, що визначають стандарти обстеження та лікування хворих з конкретною локалізацією, дозволяють познайомитися з регламентованими діагностично-лікувальними підходами. Список рекомендованої літератури дозволить без зайвого клопоту знайти необхідний підручник.

Сподіваємося, що запропонована концепція посібника дасть можливість більш ретельної підготовки студентів до заняття та стане керівництвом для підготовки посібників з інших клінічних дисциплін.

Якій би методиці навчання не надавалася перевага, слід враховувати, що на його ефективність передусім впливає **мотивація** людини, яка навчається, до здобуття знань. Для системи професійної підготовки майбутніх фахівців, звичайно, основну роль відіграють професійно-пізнавальні та соціальні мотиви [22]. В українських ВНЗ, згідно з соціологічними опитуваннями, студенти переважно, дуже слабо мотивовані, лише одиниці впевнені, що вони – на правильному шляху. Застосування до них Болонської системи натикається на формалізм і механічне виконання необхідного мінімуму, спостерігається турбота не про якість, а про кількість у репродукуванні й оцінці знань, що суттєво знижує ефективність отриманої освіти. Український студент здебільшого думає не про отримання знань, а про те, як відпрацювати усі формальні моменти, накопичити необхідний рейтинг, фокусується не на змісті, а на формі, у яку втілили сучасний початковий процес, навчаючись, таким чином, зовсім не професійним знанням, вмінням та практичним навичкам, а навичкам виживання в умовах нових реалій [5].

Стосовно власного досвіду спілкування зі студентами про їх плани на найближче майбутнє, слід зауважити, що більшість майбутніх лікарів відразу після закінчення академії бачать себе високоавторитетними та високооплачуваними спеціалістами здебільшого досить вузьких високотехнологічних спеціальностей. При цьому високої оплаті (будь яким шляхом, як офіційній заробітній платі, так і «подяці» пацієнта, іншими словами, як законним, так і не зовсім) відводиться пріоритетне місце. Як пояснюють деякі розрахунки [4], для того, щоб лише відпрацювати витрачені на навчання в медичному вузі кошти протягом перших семи років після його закінчення, молодий лікар повинен заробляти принаймні 9750 гривень щомісяця. Це більше ніж у 10 разів реальної заробітної плати молодого лікаря. З одного боку, здоровий кар'єризм є позитивною якістю молоді, з іншого, молоді

люди часто забувають, що на напрацювання особистого рейтингу необхідний час, оволодіння не лише «вузькими» знаннями й практичними навичками, а, насамперед, оволодіння знаннями й навичками лікаря загальної практики, оскільки саме на них будується уся успішність майбутньої лікарської діяльності. Часто студенти забувають також і про необхідність наполегливого оволодіння знаннями в процесі навчання у вищому навчальному закладі. Однією з причин такої навчальної поведінки студентів бюджетної форми навчання є відсутність чіткого розуміння, де, за якою спеціальністю, на якій посаді він буде працювати. Лише на державному розподілі майбутній лікар дізнається про своє найближче майбутнє. Проте час (майже шість років навчання) уже певною мірою втрачений.

Іншим боком негативного ставлення до набуття знань є повна відсутність соціальних гарантій після закінчення навчання. Низька заробітна плата, відсутність забезпечення житлом та інші негаразди, що очікують майбутнього лікаря, не є тим мотивом, який спонукає студента до ефективного навчання.

Низька мотивація студента до навчання є складною проблемою, вирішувати яку необхідно комплексно. Кожен студент повинен мати абсо-

лютне уявлення (навіть ще перед вступом до вищого навчального закладу) не тільки про те, де і ким він може працювати в подальшому, маючи той чи інший кваліфікаційний рівень, але й чітко розуміти той обсяг компетенцій, яким він повинен володіти після отримання диплому [9]. Соціальні гарантії після закінчення ВНЗ повинні забезпечуватися державою, в усякому разі для тих, хто навчався на бюджетній основі. Ці гарантії сьогодні здебільшого лише декларовані та примарливі. На жаль, сьогодні студенти стикаються з ситуацією, коли вступаючи до вищого навчального закладу, наприклад, на медико-профілактичний факультет, і готуючись стати лікарем санітарно-профілактичного профілю, вони отримують державний розподіл сімейним лікарем чи педіатром.

Та чи не найважливішим у формуванні високої мотивації є викладацький талант та вміння педагогічного колективу вищого навчального закладу зацікавити студента в освоєнні професії лікаря, стати для студента взірцем на все життя, наставником, до якого можна звернутися за допомогою навіть тоді, коли майбутній лікар уже сформується як авторитетний висококваліфікований спеціаліст.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белогурова В.А. Научная организация учебного процесса: учеб. пособие 3-е изд., перераб. и доп. / В.А. Белогурова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.- 511 с.
2. Борець І.В. Особливості застосування інтерактивних методів навчання в підготовці майбутніх фахівців транспортних систем / І.В. Борець // Управління в освіті: матеріали V міжнар. наук.-практ. конф. 14 – 16 квітня 2011. Львів; відп. ред. Л.Д. Кизименко. – Львів: Вид-во Львів. політехніки, 2011. – С.40-41.
3. Вербицкий А.А. Новая образовательная парадигма и контекстное обучение/ А.А. Вербицкий. - М.: Исследовательский центр проблем качества подготовки специалистов, 1999. – 75с.
4. Григорьев С.П. О бедном... замолвите слово / С.П. Григорьев// Новости медицины и фармации. – 2011. - №16 (379). – С.28.
5. Девтеров И.В. Проблема этико-психологической совместимости образовательных пространств / И.В. Девтеров // Болонський процес: стан та перспективи розвитку вищої освіти в Україні: тези доп. IX Всеукр. наук.-метод. конф. 18-19 листопада 2010 р. Ч. 1, Київ. – К.: НТУУ «КПІ», 2010. – С.89 – 91.
6. Думанский Ю.В. Реализация компетентного подхода в государственных стандартах высшего медицинского образования и системе итоговой аттестации выпускников медицинских вузов в Украине / Ю.В. Думанский, А.Н. Талалаенко, М.Б. Первак //

Профессиональное и личностное развитие обучающихся в медицинских вузах: материалы межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием 8 – 9 декабря 2010 г. – Киров, 2010. – С. 13 – 15.

7. Збільшення програми викладання онкології відповідає національним інтересам України / Г.В. Бондар, Ю.І. Думанський, О.Ю. Попович [та ін.]. // Клинич. онкологія. Спец. вип. II – 2011. – С.4. – [(XII з'їзд онкологів України (матеріали з'їзду) 20 – 22 вересня 2011 р. Судак. Автономна Республіка Крим)].

8. Зимняя И.А. Педагогическая психология: учеб. для вузов. - изд. 2-е доп., испр. и перераб. / И.А. Зимняя. – М.: Издат. корпорация «Логос», 1999. – 384 с.

9. Кожем'якін О.С. Шляхи покращення якості вищої освіти в Україні / О.С. Кожем'якін // Болонський процес: стан та перспективи розвитку вищої освіти в Україні: тези доп. IX Всеукр. наук.-метод. конф. 18-19 листопада 2010 р. Ч. 2, Київ. - К.: НТУУ «КПІ», 2010. – С.65 – 67.

10. Концепція реформування системи підготовки лікарів в Україні та приведення її у відповідність до потреб ринку праці й європейських вимог. – Д.:ДГМА, 2005. – 19 с.

11. Корчи́кова И.В. Роль рефлексии и методы её развития в процессе обучения студентов медицинского вуза / И.В. Корчи́кова // Укр. мед. альманах.

– 2011. - №3, додаток. - С. 97 – 98 [Сучасні аспекти мовної підготовки іноземних студентів нефілологічних вузів: матеріали V міжрегіон. наук.-практ. конф. 23-24 червня 2011.]

12. Лекція як провідна форма навчання у вищому закладі освіти: метод. рекомендації для викладачів / В.П. Черних, І.А. Зупанец, Л.Г. Кайдалова [та ін.]. - Х.: Вид-во НФАУ, 2001. – 36с.

13. Місце і роль компетентності в структурі вищої медичної освіти / І.М. Бондаренко, В.Ф. Завізіон, В.Є. Машталер [та ін.]. // Нові напрямки впровадження кредитно-модульної системи організації навчального процесу у вищих медичних і фармацевтичному навчальних закладах України III-IV рівнів акредитації: матеріали Всеукр. наук. навч.-метод. конф. 12 – 13 травня 2011 року, м. Тернопіль. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2011. – С. 186-187.

14. Отличительные особенности перехода на преподавание онкологии в рамках кредитно-модульной системы / М. Эль Хажж, М.В. Артёменко, И.Н. Бондаренко, В.Ф. Завизион // Болонський процес очима студентів: матеріали міжнар. наук.-практ. конф. 10 грудня 2010 р. – К.: Вид-во Європейського ун-ту, 2011. – С.179-180.

15. Програма з онкології згідно з вимог Болонської конференції / Г.В. Бондар, О.Ю. Попович, Ю.І. Яковець [та ін.]. – Донецьк, 2006. – 29 с.

16. Створення сучасного підручника – запорука підвищення ефективності навчального процесу / О.П. Волосовець, Ю.С. П'ятницький, І.С. Вітенко, І.В. Мельник // Нові напрямки впровадження кредитно-модульної системи організації навчального процесу у вищих медичних і фармацевтичному навчальних за-

кладах України III – IV рівнів акредитації: матеріали Всеукр. наук. навч.-метод. конф. 12 – 13 травня 2011 року, Тернопіль. – Тернопіль, Укрмедкнига, 2011.- С. 14 – 18.

17. Талызина Н.Ф. Задача создания частных методик высшей школе/ Н.Ф. Талызина // Научные основы преподавания химии в высшей школе. – М.: Изд-во МГУ, 1978. – С.22-35.

18. Тимкович Г.І. Ефективність програмованого навчання в умовах болонського процесу із врахуванням рівня його проблемності / Г.І. Тимкович, Н.В. Півень // Болонський процес: стан та перспективи розвитку вищої освіти в Україні: тези доп. IX Всеукр. наук.-метод. конф. 18-19 листопада 2010 р. . Ч. 1, Київ. - К.: НТУУ «КПІ», 2010. – С.212 – 214.

19. Трегубова Г.М. Впровадження в освітній процес педагогічних освітніх технологій / Г.М.Трегубова // Болонський процес: стан та перспективи розвитку вищої освіти в Україні: тези доп. IX Всеукр. наук.-метод. конф. 18-19 листопада 2010 р. . Ч. 1, Київ. – К.: НТУУ «КПІ», 2010. – С.249 – 251.

20. Шушляпин О.И. Личностно-ориентированный и групповой поход при самостоятельной работе в вузах / О.И.Шушляпин // Новости медицины и фармации. – 2011. - №16 (379). – С.24 - 25.

21. Щедровский П.Г. Очерки по философии образования: статьи и лекции/ П.Г. Щедровский. – М.: Пед. Центр «Эксперимент», 1993. – 154 с.

22. Яшник Н.В. Формування мотиваційної сфери при підготовці майбутніх економістів/ Н.В. Яшник// Управління в освіті: матеріали V міжнар. наук.-практ. конф. 14 – 16 квітня 2011. Львів. – Львів: вид-во Львівської політехніки, 2011. - С.359 – 360.



УДК 612. 014. 32:616.71-007.234-08

**С. Сагаловски,
М. Шёнерт**

*Отделение ортопедии клиники Медиан
(директор - д. мед. М.Шёнерт)
Бад Лаузик
Германия*

Ключевые слова: остеопороз,
остеобластогенез,
остеокластогенез, молекулы-
мишени

Key words: osteoporosis,
osteoblasogenesis,
osteoclastogenesis, target molecules

ОСТЕОПОРОЗ И ЕГО КЛЕТОЧНО- МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ: ПОИСК МОЛЕКУЛ-МИШЕНЕЙ ДЛЯ НОВЫХ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Резюме. У пропонуваному огляді літератури наведено сучасні погляди на клітинно-молекулярні механізми розвитку патогенезу остеопорозу. Відкриття цитокінової RANKL-RANK-OPG системи і ролі катепсина К у процесі ремоделювання кістки дозволило розробити препарати нового покоління — деносумаб, повністю людське моноклональне антитіло до RANKL, та оданакатіб — інгібітор катепсину К, що пригнічують процес резорбції кісткової тканини. Відзначена ключова роль у розвитку остеогенезу ряду молекул сигнальних клітинних систем та їх антагоністів, що представляють інтерес як молекули-мішені для пошуку нових лікарських засобів лікування остеопорозу.

Summary. The article presents review of literature dedicated to the contemporary view on the cellular-molecular mechanisms of development of osteoporosis pathogenesis. The discovery of the cytokine RANKL-RANK-OPG system and significant role of cathepsin K in the process of bone remodeling made it possible to develop drugs of the novel generation – denosumab, a completely human monoclonal antibody to RANKL and inhibitor of cathepsin K – odanacatib, that inhibits bone tissuls resorption. The key role of a number of molecules of signal cellular systems and their antagonists which are of particular interest as target molecules in the development of osteogenesis is noted.

Остеопороз (ОП), по определению рабочей группы ВОЗ, системное заболевание, характеризующееся метаболическими изменениями в структуре костной ткани, приводящими к снижению массы кости и её прочности, что существенно повышает риск переломов при минимальной травме или без неё. В материалах Всемирного конгресса по остеопорозу и X Европейского конгресса, посвященного клиническим и экономическим аспектам остеопороза [16], отмечается, что это состояние является одним из наиболее распространенных заболеваний, которое наряду с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом и онкологическими процессами занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения.

Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в мире [4] и Европе [10], показали, что заболеваемость ОП регистрируется повсеместно. Так, по данным Häussler и соавторов [9], в Германии с населением в 82 млн. человек ОП страдает до 7,8 млн. старше 50-летнего возраста. В настоящее время в Украине ОП подвержены около 2,5 млн. женщин и 900 тыс. мужчин, 50% из которых в последствии становятся инвалидами [34]. В рамках Европейского

многоцентрового исследования EVOS-EPOS, проведенным эпидемиологическим изучением установлено, что частота выявления ОП у женщин составляет 34%, у мужчин — 26,4%. Частота ОП в шейке бедренной кости достигает 19,3% у женщин и 15,6% у мужчин, и в поясничном отделе позвоночника — 23,0 и 9,8% соответственно [10]. Одним из наиболее частых и серьезных осложнений ОП является перелом проксимального отдела бедра, приводящего к инвалидности и смертности. Показатели смертности в течение первого года после перелома составляют от 20 до 40%, и этот показатель существенно выше у мужчин, чем у женщин [34]. У половины больных, выживших после перелома бедра, снижается качество жизни, они нуждаются в длительном постоянном уходе. Суммарная стоимость лечения больных с переломами, обусловленными ОП, в клиниках Европы достигает свыше 3 млрд. евро ежегодно, в США — 17 млрд. долларов [14].

Риск переломов коррелирует с абсолютными показателями минеральной плотности костной ткани (МПКТ) шейки бедра и позвоночника. Вероятность перелома увеличивается с возрастом, которая, главным образом, связана у

пожилых людей с низкой МПКТ. Степень риска перелома бедра возрастает в 2-3 раза при каждом снижении МПКТ шейки бедренной кости на одно стандартное отклонение в соответствии с критериями ВОЗ. Переломы позвонков также являются одним из наиболее распространенных типов остеопоротических нарушений целостности кости. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования ОП позвоночника в Европе (EVOS), частота переломов позвонков составляет в среднем 4,9% у мужчин и 7,6% у женщин соответственно [13].

Серьезной медицинской проблемой является ОП, развивающийся вследствие различных заболеваний: ревматологических, эндокринологических, онкологических, заболеваний почек и легких, органов пищеварения, а также как осложнение при длительном, не контролируемом приеме ряда медикаментозных средств: кортикостероидов, иммунодепрессантов, тиреоидных гормонов и др. [33]. При этом снижение МПКТ часто достигает критических величин ОП (- 2,5 SD и более по T- критерию). Таким образом, представленные материалы о значительном распространении ОП и остеопоротических переломов среди населения, тяжесть исходов, большие экономические затраты на лечение и реабилитацию больных несомненно свидетельствуют о высокой социальной значимости заболевания и проблемы ОП в целом.

ОП – многофакторное заболевание, в основе которого лежат процессы нарушения костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани и снижением синтеза кости [47]. Образование кости превышает резорбцию в течение роста скелета, и, напротив, резорбция превалирует в течение последующего периода жизни человека. Оба процесса образования костной ткани тесно взаимосвязаны и являются результатом клеточного взаимодействия остеобластов (ОБ) и остеокластов (ОК), берущих начало от предшественников различных клеточных линий: ОБ — из мезенхимальных стволовых клеток, ОК — из макрофагально-моноцитарных клеток костного мозга. ОБ — мононуклеарная клетка, участвующая в процессе образования кости и минерализации клеток костного матрикса. Остеобласты играют фундаментальную роль в модуляции костного ремоделирования и регуляции метаболической активности других клеток костной ткани. ОБ секретируют ряд биологически активных соединений, посредством которых они влияют на процесс созревания клетки-предшественника ОК, превращая его в большую многоядерную клетку, способную участвовать в резорбции, т.е. рассасывании костной ткани, действуя только на мине-

рализованную кость, не изменяя собственно матрикса костной ткани. Созревание и дифференциация ОБ осуществляется под влиянием различных (рис.1) специфических факторов, воздействующих на процесс транскрипции, важнейшим из которых является протеин Cbfa1 (core-binding factor alpha1; известный также как runt related transcription factor 2; RUNX2) [19]. У мышей с недостаточной функцией Cbfa1 наблюдается существенное замедление процесса костеобразования, не прослеживается созревание остеобластных клеток. Напротив, введение животным рекомбинантного Cbfa1 вызывает экспрессию в неостеогенных клетках генов, присущих ОБ [46]. Значимая роль, выполняемая протеином Cbfa1 (RUNX2) в дифференциации и созревании ОБ, проявляется также в способности белка регулировать функцию многих генов, участвующих в синтезе протеинов костной ткани: коллагена типа I, остеопонтина, остеокальцина и костного сиалопротеина.

На рост и функциональную способность ОБ оказывают влияние также паракринные и/или аутокринные факторы, регулирующие активность процессов внутриядерной транскрипции, синтез остеопонтина и остеокальцина. К ним относится ряд факторов роста клеток (фактор роста фибробластов, FGF; инсулиноподобный фактор роста, IGF), модуляторы цитокинов (β -катенин), гормональные биологически активные вещества (глюкокортикоиды, паратгормон) [27]. Паратгормон (ПТГ), секретируемый, в основном, главными клетками околощитовидной железы, взаимодействует с плазматическим рецептором (ПТГ-Р) ОБ, сопряженным с G-протеином (рис.1). При взаимодействии гормона с N-концевым участком рецепторного белка происходит активация внутриклеточной части ГТФ-связывающего протеина (G-протеина), приводящая к диссоциации комплекса α - β - γ -субъединиц, составляющих G-протеин, с образованием активированной α — субъединицы, нагруженной ГТФ. Альфа-субъединица активирует два эффекторных белка в системе клеточной сигнальной трансдукции — аденилатциклазу и фосфолипазу C, изменяющих внутриклеточную концентрацию вторичных посредников — циклического аденозинмонофосфата, протеинкиназы типа A и C, ионизированного кальция, а также инозитолтрифосфата и диацилглицерина. Протеинкиназы A и C регулируют скорость внутриклеточных процессов, активируют индукцию экспрессии специфических генов в ядре ОБ, стимулируют пролиферацию клетки, участвуют в процессе высвобождения синтезированных клеткой биологически активных веществ.

В период активной фазы предшественник ОК представляет собой округлую одноядерную клетку моноцитарно-макрофагального ряда костного мозга, которая в последующем под влиянием активных факторов, продуцируемых ОБ, превращается в многоядерную клетку, активный ОК, резорбирующий костную ткань. Предположение, что активация и регуляция ремоделирования костной ткани является следствием взаимодействия между ОБ и ОК, имеет подтверждение в многочисленных исследовательских работах [35,47]. Значительный прогресс в понимании процессов костного ремоделирования был достигнут с открытием цитокиновой системы RANKL-RANK-OPG [15,37], играющей ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности ОК. Открытие этой системы стало краеугольным камнем для понимания патогенеза остеопороза, остеокластогенеза и регуляции костной резорбции, а также других процессов, вовлеченных в локальное ремоделирование кости. Регуляция остеокластогенеза осуществляется в основном при помощи двух цитокинов: лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) и остеопротегерина (OPG) [32] на фоне перmissive действия макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) [38]. RANKL – это гликопротеин, продуцируемый клетками остеобластного ряда активированными Т-лимфоцитами, принадлежит к суперсемейству лигандов фактора некроза опухоли (TNF) [7] и является главным стимулом для созревания ОК.

Молекулярная основа межклеточного взаимодействия с участием RANKL-RANK-OPG-системы может быть представлена следующим образом (рис.1): RANKL, экспрессированный на поверхности ОБ, связывается с RANK-рецептором, расположенным на мембранах клеток-предшественников ОК, и индуцирует процесс дифференцировки и активации ОК [15]. Одновременно стволовые клетки костного мозга и ОБ высвобождают фактор, стимулирующий образование колоний макрофагов (M-CSF) [38]. Этот полипептидный фактор роста, взаимодействуя с его высокоаффинным трансмембранным рецептором (c-fms), активирует внутриклеточную тирозинкиназу, стимулируя процесс пролиферации и дифференциации клетки-предшественника ОК [38]. Пролиферативная активность M-CSF значительно повышается при воздействии на ОБ паратиреоидного гормона, витамина D₃, интерлейкина 1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли (TNF) и, напротив, понижается под влиянием эстрогенов и остеопротегерина (OPG) [15,32]. Эстрогены, взаимодействуя с внутри-

клеточными рецепторами ОБ, повышают пролиферативную и функциональную активность клетки, одновременно понижая функцию ОК, стимулируя продукцию остеобластом OPG [25,35]. OPG – растворимый рецептор для RANKL, синтезируемый остеобластными клетками, а также клетками стромы, эндотелиальными клетками сосудов и В-лимфоцитами. Остеопротегерин действует как эндогенный рецептор-ловушка для RANKL, блокируя его взаимодействие с собственным рецептором (RANK), и таким образом угнетает формирование зрелых многоядерных клеток ОК, нарушая процесс остеокластогенеза, понижая активность резорбции костной ткани [35,46]. Синтезируемый и высвобождаемый ОБ-клетками RANKL является специфическим фактором, необходимым для развития и функционирования ОК. RANKL вступает во взаимодействие с тропным к нему рецептором RANK на мембране клетки — предшественника ОК (общий предшественник для ОК и моноцитов/макрофагов), приводя к внутриклеточным каскадным геномным трансформациям (рис.1). RANK воздействует на ядерный фактор каппа-В (NF-κB) через сопряженный с рецептором протеин TRAF 6, который активирует и транслоцирует NF-κB из цитоплазмы в клеточное ядро [43]. Накопление активированного ядерного фактора каппа-В повышает экспрессию протеина NFATc1, являющегося специфическим триггером, запускающим процесс транскрипции внутриклеточных генов, формирующих процесс остеокластогенеза [50]. Дифференцированный ОК принимает определенное положение на поверхности кости и развивает специализированный цитоскелет, который позволяет ему создавать изолированную полость резорбции, микросреду между ОК и костью (рис.2). В этом процессе участвует интегрин — avb3 [42] семейства трансмембранных гликопротеидов-рецепторов, состоящих из α — и β- субъединиц. При повышенной активности ОК avb3-интегрин экспрессируется как трансмембранный рецептор клеточной поверхности, легко вступающий во взаимодействие с различными белками внеклеточного матрикса, в частности, с коллагеном типа 1. Поэтому avb3-интегрин выполняет ключевую роль в контактном взаимодействии ОК с внеклеточным матриксом. Интегриновый рецептор, связывающийся с коллагеном типа 1, остеопонтином и сиалопротеином, претерпевает конформационные изменения и индуцирует в цитоплазме ОК повышение уровня ионизированного кальция и pH, а также фосфорилирование по тирозину ряда

протеинов, играющих роль в контакте ОК с внеклеточным матриксом. Среди этих белков ключевыми участками передачи внутриклеточных сигналов является тирозиновая протеинкиназа, сопряженная с цитоплазматическим доменом β -субъединицы интегрин. Фосфорилирование по тирозину протеинов цитоплазмы ОК делает их способными активировать и вовлекать в последовательную цепь передачи сигналов другим молекулам: ГТФ-связывающим белкам (G-протеинам), цитоплазматическим протеинкиназам и транскрипционным факторам клеточного ядра, что способствует модификации экспрессии специфических генов, проявляющейся в резорбирующей активности прикрепившейся к кости клетки остеокласта. Мембрана ОК, обращенная в образованную клеткой полость, формирует множество складок, приобретает гофрированный вид, что значительно увеличивает резорбирующую поверхность. Гофрированная часть мембраны ОК, обращенная в полость резорбции, обозначается как резорбтивная мембрана в отличие от остальной части — антирезорбтивной мембраны клеточной цитоплазмы. Микросреда созданной полости резорбции подкисляется посредством электрогенной подкачки в нее протонов. Внутриклеточный pH остеокласта поддерживается с участием карбоангидразы (КА II) посредством обмена ионами HCO_3/Cl через антирезорбтивную мембрану клетки. Ионы HCO_3 выводятся из клетки в экстрацеллюлярное пространство, в то время как ионы хлора поступают из экстрацеллюлярной жидкости в цитоплазму ОК. Ионизированный хлор по анионным каналам гофрированной резорбтивной мембраны проникает в микрополость резорбции, в результате чего pH в резорбтивной полости достигает величин 4,2 — 4,5. Кислая среда создает условия для мобилизации минеральной фазы кости и формирует оптимальную среду для деградации органического матрикса костной ткани с участием катепсина К, фермента, синтезируемого и высвобождаемого в полость резорбции «кислыми везикулами» остеокласта. Синтез и накопление катепсина К «кислыми везикулами» в цитоплазме ОК осуществляется с участием CTSK-гена и модулируется факторами, влияющими на функцию ОК, включая цитокины (RANKL, TNF, ИЛ-1), гормоны (эстрогены), внутриядерные факторы транскрипции. Так, интерлейкин-1 (ИЛ-1), провоспалительный цитокин, активно стимулирующий резорбцию кости и ингибирующий процесс накопления костной массы, в экспериментах *in vivo* с использованием клеток линии RAW 264-7 в качестве клеток-

предшественников ОК, значительно стимулировал экспрессию катепсина К и карбоангидразы (КА II) [36]. Нарушение функции гена, ответственного за кодирование катепсина К, вызывает изменения в процессе костной резорбции и ремоделирования костной ткани, сопровождаемые развитием остеосклероза. Повышение экспрессии RANKL непосредственно ведет к активации резорбции кости и снижению МПКТ скелета. Введение мышам рекомбинантного RANKL уже к концу первых суток приводило к развитию гиперкальциемии, а к концу третьих — существенной потере костной массы и снижению показателей МПКТ. Баланс между RANKL и OPG фактически обуславливает количество резорбированной кости и степень изменения МПКТ. В экспериментах на животных установлено, что повышенная экспрессия OPG у мышей приводит к увеличению костной массы, остеопетрозу и характеризуется снижением количества и активности ОК, и напротив, при выключении гена OPG наблюдается понижение МПКТ, существенное повышение количества зрелых, многоядерных ОК, снижение плотности костной ткани и возникновение спонтанных переломов позвонков.

Подкожное введение мышам рекомбинантного OPG в дозе 4 мг/кг в сутки в течение семи дней восстанавливало показатели минеральной плотности кости [48]. На модели адьювантного артрита у крыс введение OPG (2,5 и 10 мг/кг/сутки) в течение 9 дней в начальной стадии патологического процесса блокировало функцию RANKL и предотвращало потерю массы костной и хрящевой ткани. Проведенные эксперименты указывают на то, что функция OPG в основном заключается в понижении или значительном «выключении» эффектов, обусловленных RANKL. В настоящее время стало очевидным, что поддержание взаимосвязи между RANKL и OPG является важным условием сохранения равновесия между резорбцией и формированием костной ткани. Сопряженность этих двух процессов, относительные концентрации RANKL и OPG в костной ткани определяют главные детерминанты массы и прочности кости. С момента открытия системы RANKL-RANK-OPG, как конечного пути формирования и дифференциации ОК, многими исследованиями подтверждена ведущая роль этого клеточно-молекулярного механизма патогенеза остеопороза, что открывает возможности в поиске новых подходов в лечении данного заболевания [37,46].

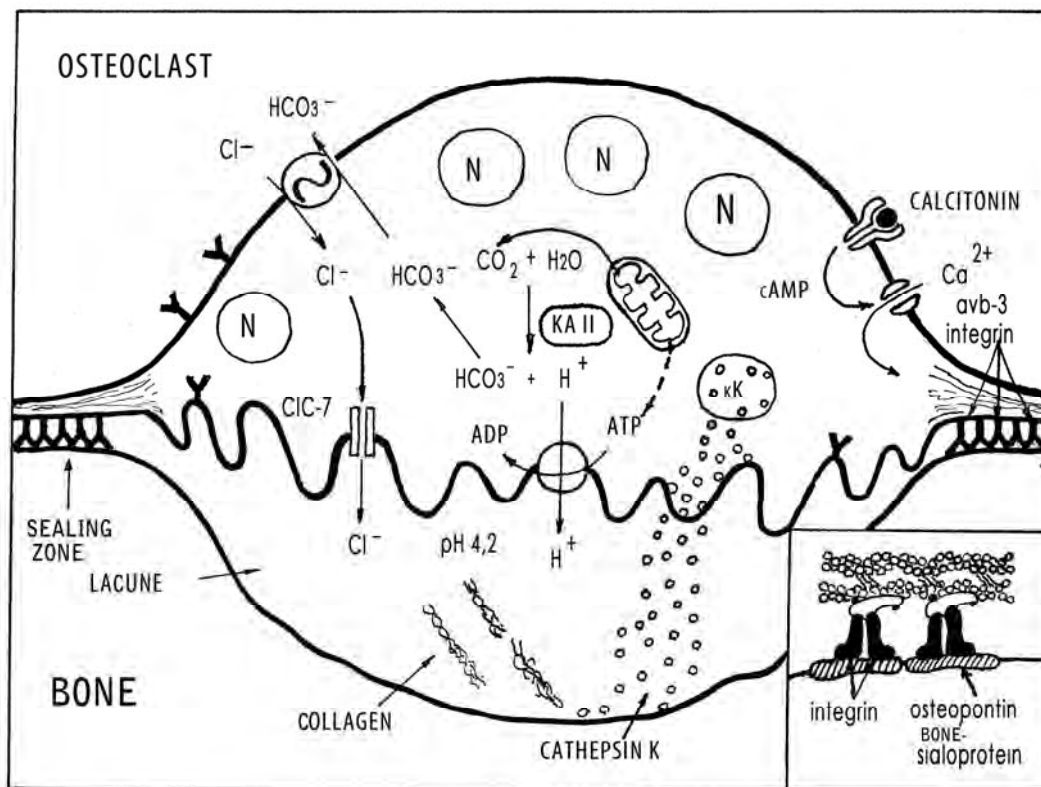


Рис. 2. Клеточно-молекулярный механизм развития резорбции костной ткани с участием остеокласта (на врезке представлена схема прикрепления клетки остеокласта в sealing zone к кости с участием интегрина)

Аббревиатура: N – ядро клетки; с-АМР — циклический аденозинмонофосфат; АТФ — аденозинтрифосфат; АДФ – аденозиндифосфат; ClC-7 – протеин, формирующий хлорный канал; CA II – карбоангидраза II; kK – катепсин K; sealing zone – зона прикрепления остеокласта к кости; lacune - полость, образованная остеокластом

Традиционная патогенетическая терапия включает в свой арсенал препараты, замедляющие костную резорбцию (биофосфонаты, эстрогены, кальцитонин), медикаменты, стимулирующие костеобразование (паратиреоидный гормон, фториды, андрогены, анаболические стероиды) и препараты многопланового действия (витамин D, статины). Фармакотерапевтическая эффективность этих групп лекарственных средств в достаточной степени представлена в систематизированных обзорных работах Glubochenko O.V. и соавторов [12], Yang R.S и Liu S.H. [49].

Результатом разработки новой концепции на основе современного представления о клеточно-молекулярном механизме развития ремоделирования кости при ОП стал синтез специфического человеческого моноклонального антитела (изотип иммуноглобулина IgG2; деносумаб) с высокой степенью аффинности к RANKL [21,41]. В многочисленных лабораторных исследованиях, выполненных *in vitro* и *in vivo*, установлено, что деносумаб проявляет высокую способность ингибировать активность RANKL. Свя-

зывая RANKL подобно OPG, деносумаб предотвращает взаимодействие RANK с RANKL, в результате чего значительно замедляется и ослабляется процесс дифференциации и активности ОК. Ингибирование активности ОК под воздействием деносумаба приводит к понижению степени резорбции костной ткани у экспериментальных животных [6]. Результаты, полученные при исследовании эффективности деносумаба в лабораторных условиях, получили подтверждение в клинических наблюдениях.

В предварительных клинических исследованиях первой фазы было установлено, что эффективной дозой является 60 мг деносумаба, содержащейся в 1 мл и вводимой подкожно один раз в 6 месяцев.

Наблюдения, в которых деносумаб сравнивали с другими человеческими моноклональными антителами, показали, что препарат имеет нелинейную фармакокинетику. Клиренс деносумаба осуществляется двумя способами: один из них — прямое связывание с RANKL, второй — неспецифический катаболизм препарата клетками ретикулоэндотелиальной системы. Биоло-

гическая доступность при подкожном введении составляет 61%. При исследовании фармакокинетики с повышением доз при единичной инъекции деносуаба у 49 здоровых женщин отмечались три этапа: продолжительная фаза адсорбции с максимальным содержанием в сыворотке крови ($S_{\text{макс.}} = 7,73$ мкг/л) на 3-26 день после инъекции; длительная β -фаза с периодом полураспада 32 дня при максимальной дозе и быстрая завершающая фаза, при которой содержание препарата в плазме крови снижалось ниже концентрации 1000 нг/мл.

Результаты основных рандомизированных плацебо контролируемых второй и третьей фаз исследований деносуаба у женщин, больных верифицированным ОП, были суммированы в систематизированных обзорах [5,21,27].

В результате проведенных клинических исследований [6,21,41] было доказано, что при назначении деносуаба в дозе 60 мг подкожно один раз в 6 месяцев эффективно подавляется костная резорбция у женщин в период менопаузы, увеличивается МПКТ и значительно снижается риск переломов костей. Данные рандомизированного плацебо контролируемого изучения FREEDOM, направленного на оценку эффективности и безопасности деносуаба, полученные в наблюдениях 7868 женщин, больных верифицированным остеопорозом, убедительно показали снижение риска переломов позвонков на 68%, переломов проксимального отдела бедренной кости на 40% по сравнению с группой лиц, получавших плацебо [5]. Проведенная терапия деносуабом в течение 36 месяцев (больные получали препарат один раз в 6 месяцев) сопровождалась повышением показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника на 9,2%, бедренной кости на 6,0%. Проведенное в ходе исследования третьей фазы программ DECIDE [3] и STAND [8] сравнение клинической эффективности деносуаба и алендроната (бисфосфоната, широко применяющегося при лечении остеопороза) зафиксировало преимущество деносуаба более быстро и существенно ингибировать процесс костной резорбции, а также значимо повышать показатели МПКТ на всех участках скелета в сравнении с алендронатом. В ходе исследования оценивали влияние препаратов на МПКТ и показатели концентраций маркеров костной резорбции у женщин в постменопаузе с низкой костной массой. В исследовании приняли участие 1189 женщин (две равные группы по 594 человека) в постменопаузе с T-показателем бедренной кости и поясничного отдела позвоночника от -2,0 и ниже. Участницы одной группы

получали 1 мл раствора деносуаба (60 мг) каждые 6 месяцев и таблетку плацебо внутрь ежедневно, другой группе раз в полгода делали инъекцию 1 мл плацебо и раз в неделю испытываемые получали таблетку алендроната (70 мг). Все женщины ежедневно принимали не менее 500 мг кальция и витамин D3. Среднее процентное изменение МПКТ в общем показателе бедра за 12 месяцев с начала исследования у принимавших деносуаба составило 3,5%, у принимавших алендронат — 2,6% ($p < 0,0001$) (таблица). Деносуаб способствовал повышению МПКТ вертела бедренной кости на 4,5% (3,4% для алендроната), поясничного отдела — на 5,3% (4,2% для алендроната; $p < 0,0002$ во всех точках). Исследования DECIDE [3] и STAND [8] показали быстрое снижение концентрации маркеров костной резорбции в плазме крови при лечении деносуабом. Максимальное снижение наблюдалось в первый месяц после приема препарата для СТХ: 89% против 61% у женщин, получавших алендронат ($p < 0,0001$); к третьему месяцу — 89% против 66% ($p < 0,0001$). Снижение показателей маркеров костной резорбции аминотерминального пропептида протоколлагена I типа (P1NP) также было более значимо в группе против 11% для принимавших алендронат. Максимальное снижение концентрации P1NP было отмечено через 3 месяца — на 76% в группе женщин, получавших деносуаба, против 56% в группе алендроната, и сохранялось на протяжении 12 месяцев лечения ($p < 0,0001$). Содержание P1NP в группе принимавших деносуаба в первый месяц после приема снизилось на 26%, что отличалось от таковой в контрольной группе. В настоящее время клинически подтверждено, что деносуаб обладает благоприятным профилем долгосрочной безопасности. По данным Leonard M. и соавторов [7], частота нежелательных явлений у пациентов, получавших терапию деносуабом, не отличалась от таковой в контрольной группе. Анализ результатов рандомизированных клинических исследований и 6-летнего изучения деносуаба свидетельствует о том, что лечение препаратом хорошо переносится и в целом безопасно для больных ОП [24].

Таким образом, успешный международный опыт клинического применения и обширная доказательная база деносуаба демонстрируют его хороший профиль переносимости и высокую клиническую эффективность, позволяющую существенно улучшить прогноз пациентов с ОП. Потенциальная возможность применения деносуаба в качестве монотерапии у пациентов с

ОП, удобство применения (один раз в 6 мес. подкожно), свидетельствует о несомненных перспективах использования препарата для лечения и профилактики системного остеопороза и предупреждения переломов костей на фоне этого заболевания. Деносумаб (Prolia, „Amgen Incorporation“) является первым препаратом, представляющим собой человеческое рекомбинантное моноклональное антитело к RANKL. Он разрешен к применению в США (FDA, 9 августа 2009) и странах ЕС (ЕМЕА, 2 июня 2010). В настоящее время лечение деносумабом получают 520000 пациентов более чем в 58 странах мира. Введение в практику деносумаба позволяет больным системным остеопорозом с оптимизмом смотреть в будущее.

Другим потенциальным кандидатом, в качестве средства для лечения постменопаузального ОП, является оданакатиб (МК-0822) — непептидный ингибитор катепсина К, основного протеолитического фермента ОК [28]. Катепсин К играет ключевую роль в тканевой деструкции, осуществляемой остеокластом, ремоделирования кости и деградации хряща. При резорбции костной ткани после растворения гидроксилапатитов происходит расщепление органических компонентов матрикса с участием катепсина К. В результате действия этого фермента из полости резорбции кости в кровоток попадают большие фрагменты разрушенного коллагена, состоящие из N-телопептидов и связанных с ними поперечных пиридиновых мостиков-сшивок, а также C-телопептидов коллагена типа I (CTX). Установлено, что протеолитическая активность катепсина К наиболее высокая при низких значениях рН [35].

В преклинических экспериментах на животных и клинических наблюдениях определена высокая и избирательная, ингибирующая функцию катепсина К, способность оданакатиба [28,30]. При приеме препарата в дозе 50 мг внутрь еженедельно в течение 36 месяцев 399 женщинами с верифицированными признаками ОП отмечалось снижение концентрации в плазме крови маркеров резорбции костной массы — CTX, NTX и PINP на 50%, 60% и 25% соответственно в сравнении с исходными показателями. Одновременно отмечалось повышение абсолютных показателей минеральной плотности костной массы бедренной кости на 5,8%, вертела бедренной кости на 5,0% и поясничного отдела позвоночника на 7,9% [30,31]. Прием оданакатиба в течение 36 месяцев снижал риск развития повторных нетравматических переломов проксимального отдела бедренной кости на

8,3%, в поясничном отделе позвоночника на 10,7%. По данным American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), международное рандомизированное плацебо контролируемое исследование, выполняемое с участием 16000 пациентов, направленное на оценку клинической эффективности и безопасности оданакатиба, назначаемого для лечения и предотвращения переломов у женщин, больных постменопаузальным остеопорозом, должно завершиться к 2012 году.

До настоящего времени для лечения ОП применяются в основном препараты, ингибирующие костную резорбцию, в результате чего подавляется активность остеокластов с уменьшением полостей резорбции и снижается костный метаболизм. Однако препараты, подавляющие разрушение кости, не повышают существенно массу костной ткани, эквивалентом которой при денсометрических измерениях служит МПКТ. Восстановление массы костной ткани и структуры кости не достигает уровня нормы при использовании только антирезорбтивных препаратов и требует присоединения анаболических лекарственных средств.

Существенным достижением в остеологии последнего десятилетия является внедрение в клиническую практику группы препаратов, объединенных общим термином — биологические агенты (biologics), оказывающих анаболическое влияние на развитие костной ткани. В отличие от традиционных средств лечения постменопаузального ОП [12,49], биологические агенты оказывают более селективное действие на молекулярные и клеточные компоненты, участвующие в развитии заболевания. Среди чрезвычайно широкого спектра биологически активных факторов, принимающих участие в развитии остеобласто- и остеокластогенеза, особое внимание исследователей привлечено к семейству рецепторов трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и молекулам Wnt/ β -катенин внутриклеточной сигнальной системы. Они рассматриваются как основные мишени для получения новых лекарственных средств лечения остеопороза, обладающих анаболическими свойствами [18,22].

В серии ранее проведенных экспериментальных работ [20,48] было установлено, что Wnt/ β -катенин сигнальный путь играет ключевую роль в дифференциации и пролиферации пре- и остеобластных клеток, воздействуя через различные сигнальные молекулы на гены-мишени в ядре клетки. В этих преклинических исследованиях [20] была установлена важная роль

Wnt/ β -катенин сигнального пути в регуляции развития и функции остеобластов, в формировании костного скелета и его прочности, достижения уровня костной массы.

Лиганд Wnt, представляющий собой богатый цистеином гликопротеин, входящий в состав семейства из 19 членов, взаимодействует с тропным к нему Frizzled-рецепторным комплексом, состоящим из трансмембранного протеина Frizzled (Fzd) и сопряженного с ним ко-рецептора липопротеина низкой плотности (LRP 5/6) (рис. 3, А). Активация молекулой Wnt рецепторного комплекса приводит к повышению функции сопряженного с Frizzled-рецептором цитоплазматического компонента, белка Disheveled (Dsh), ингибирующего, в свою очередь, связанные с ним протеины GSK-3, APC и AXIN. Снижение активности киназы гликогенсинтазы (GSK-3), важного регулятора «канонического» Wnt/ β -катенин сигнального пути в пре-и остеобластной клетке, представляющего собой киназу, фосфорилирующую аминоконцевую часть β -катенина, приводит к стабилизации β -катенина, его накоплению в цитоплазме и последующей транслокации в ядро клетки. β -катенин, попадая в ядро, вступает во взаимодействие с транскрипционными факторами TCF/LEF/RUNX2 и регулирует экспрессию генов, необходимых для стимуляции регенерации костной ткани [17,20]. В течение ряда лет внимание исследователей было сфокусировано на выяснении биохимических механизмов, контролирующих активность β -катенин/TCF/LEF комплекса. Установлено, что при снижении (ингибции) активности молекул Wnt или блокаде рецепторного Frizzled-LRP 5/6 комплекса (рис.3, В,С) наблюдается существенное повышение функции киназы гликогенсинтазы (GSK-3) и, как следствие, фосфорилирование β -катенина с последующей его протеосомальной деградации. Разрушение β -катенина сопровождается снижением активности процессов транскрипции многих генов-мишеней Wnt/ β -катенин сигнального пути, в число которых входят ген остеокальцина, остеопонтин и коллагена 1 типа, а также гены костных морфогенетических белков 2 и 4 (BMP 2/4) (рис.3,А) [20,48]. Выявление значимой роли киназы гликогенсинтазы в функции Wnt/ β -катенин внутриклеточного сигнального пути позволило предположить, что угнетение активности GSK-3 будет способствовать процессу костеобразования и росту кости. В исследованиях, выполненных на интактных мышцах C57BL6 и мышцах линии SAMP6 с экспериментально вызванным остеопорозом, введение

лития хлорида, ингибирующего функцию GSK-3, оказывало стимулирующее влияние на повышение активности процессов дифференциации и пролиферации остеобластных клеток, роста и развития костей. В другой серии опытов на крысах, подвергнутых овариэктомии и с развившимся экспериментальным остеопорозом, введение в течение 2 месяцев per os препарата LY603281-31-8, ингибирующего активность киназы гликогенсинтазы, способствовало процессу костеобразования при одновременном снижении числа остеокластов и резорбции кости в результате повышения соотношения OPG/RANKL [2,45].

Фосфорилированный киназой гликогенсинтазы (GSK-3) в комплексе каркасных протеинов APC и AXIN, β -катенин сопрягается с белком убиквитином и при участии 20S протеасом подвергается деградации в цитоплазме остеобласта. Понижение концентрации β -катенина, в следствие его разрушения, приводит к деактивации внутриядерного транскрипционного комплекса TCF/LEF/RUNX2 и замедлению процессов дифференциации и пролиферации остеобласта, роста и развития костной ткани. Участие убиквитин-протеосомального механизма в регуляции экспрессии генов и факторов транскрипции, влияние на дифференциацию и рост костной ткани стимулировало поиск ингибиторов протеасом как лекарственных средств лечения костной патологии [29]. В результате проведенных пре-клинических экспериментов, выполненных *in vitro* и *in vivo*, клинических наблюдений, синтезированный препарат бортезомиб (Velcade, Millenium Pharmaceuticals), ингибитор функции протеасом, разрешен к применению в США (FDA, июнь 2004) и странах Западной Европы (EMEA, 26 апреля 2004) как средство лечения костной патологии, сопровождаемой остеопорозом.

Функция «канонической» Wnt/ β -катенин сигнальной системы в физиологических условиях регулируется рядом молекул, обладающих модулирующим или ингибирующим воздействием на лиганд Wnt либо Wnt-тропный рецептор. К таким сигнальным-ингибирующим молекулам относятся протеины sFRP, DKK1, Kremen 1 и 2, и SOST (склеростин) [20,23] (см.рис.3, В,С). sFRP (secreted Frizzled-related protein) угнетает Wnt/ β -катенин «канонический» сигнальный путь, непосредственно связываясь с лигандом Wnt, нарушая способность последнего вступать во взаимодействие с тропным к нему Frizzled-LRP 5/6-рецепторным комплексом (см.рис 3,В). Блокирование лиганда Wnt протеином sFRP сопровож-

дается повышением активности киназы гликогенсинтазы (GSK-3) и фосфорилированием β -катенина с последующей его протеосомальной деградацией. Moore W.J. и соавторы [26], проведя скрининг среди 440000 соединений с целью выявления малых молекул, способных ингибировать активность sFRP, установили, что пиперидинил дифенилсульфонил сульфонидамы проявляют высокую аффинность к связыванию с про-

теином sFRP. Из этой группы веществ соединение WAY-316606 связывало sFRP с $KD=0,08$ мкМ и угнетало активность протеина в концентрации $EC50=0,65$ мкМ. В экспериментах, выполненных на культуре остеобластных клеток мышей, соединение WAY-316606 в концентрациях порядка 0,0001 мкМ угнетало активность sFRP и в опытах *in vivo* стимулировало процесс костеобразования и рост костей [26].

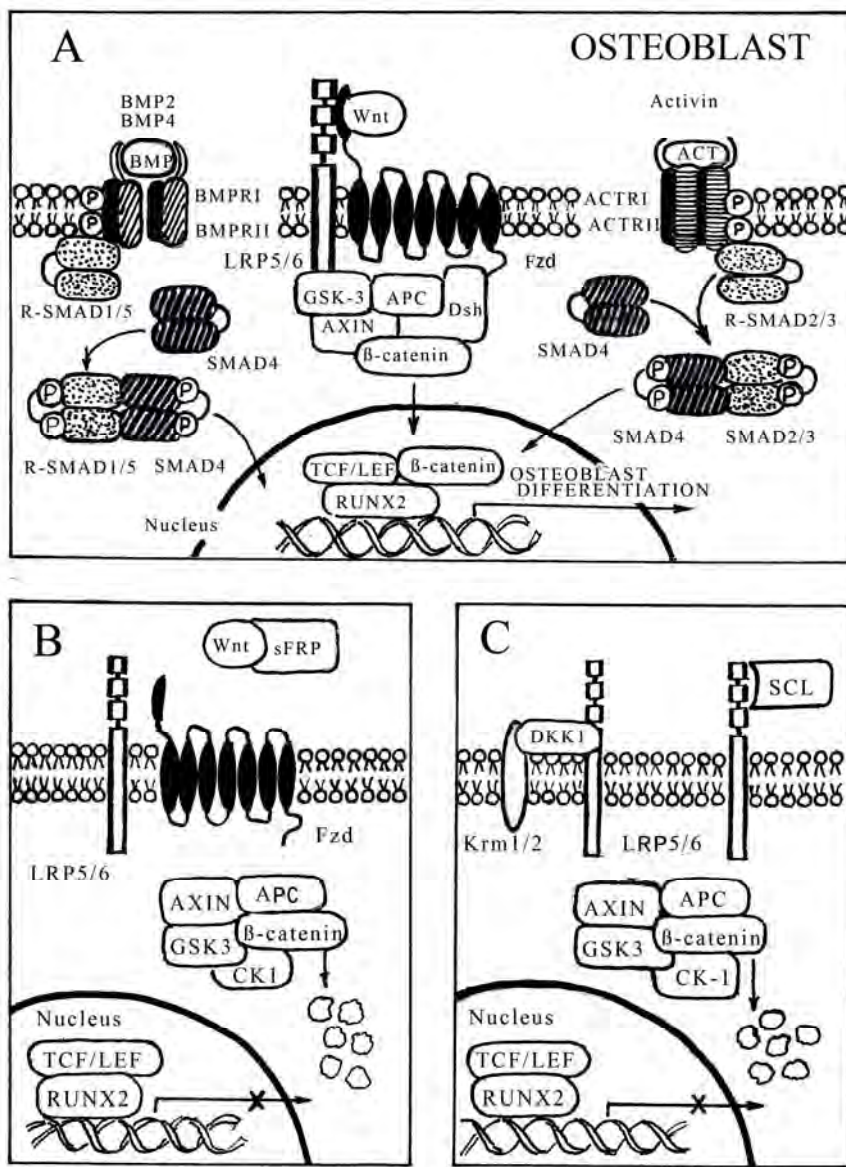


Рис. 3. Влияние цитокинов BMP, Wnt и активина (АКТ) на процесс дифференцировки остеобласта (А) и механизм действия антагонистов Wnt-сигнальной системы sFRP (В) и DKK-1/Kremen-1/Sclerostin (С)

Аббревиатура: BMP 2/4 — морфогенетический костный белок ; BMP I и BMP II — рецепторы I и II типа для BMP-лиганда; LRP 5/6 — рецептор липопротеина низкой плотности 5 и 6; Wnt- белок-лиганд, разновидность мышечного опухолевого вируса; Fzd — Frizzled, рецептор для Wnt; ACTRI и ACTRII — рецепторы I и II типа для активина; DSH — Dishevelled, белок, сопрягающий рецептор Fzd с ферментным комплексом β -катенина; GSK-3 — киназа гликогенсинтазы; APC — белок аденоматозного полипа; AXIN — основной ингибирующий белок; CK-1 — киназа казеина 1; SMAD — внутриклеточный белок, переносящий внеклеточный сигнал к ядру клетки; β -катенин, белок, транслирующий сигнал от Fzd-рецептора к ядру клетки и участвующий в экспрессии генов; TCF — белок внутриядерной транскрипции генов; LEF1 — лимфоидный белок 1, повышающий процесс связывания внутриядерных компонентов; RUNX2 — внутриядерный белок транскрипции; sFRP — белок, связывающий Wnt; DKK1 — Dickkopf, белок, блокирующий способность молекулы Wnt взаимодействовать с Fzd-рецептором, SCL — склеростин; Krm 1/2 - Kremen 1/2 , трансмембранный ко-рецептор DKK1.

Негативное влияние на активность Wnt/ β -катенин сигнальной системы оказывает протеин Dkk-1 (Dkk-1), который в сопряжении с его ко-рецептором Kremen 1/2 (Krm 1/2), вступает во взаимодействие с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP 5/6), вызывая его деградацию (см. рис 3, С) [23]. В преclinical исследованиях установлено, что DKK-1 вовлекается в процесс развития остеопороза, обусловленного длительным введением глюкокортикоидов либо дефицитом гормона эстрогена [44]. Ингибирующее влияние DKK-1 на функцию Wnt/ β -катенин сигнальной системы устраняется при использовании моноклонального антитела к DKK-1. Введение грызунам моноклонального антитела к DKK-1 в течение четырех недель способствовало повышению МПКТ, увеличению числа остеобластных клеток, повышению соотношения OPG/RANKL и снижению резорбтивной активности остеокластов [44].

В серии ранее проведенных экспериментальных исследований было установлено, что протеин склеростин (SOST, Scl), продуцируемый и высвобождаемый остеоцитами и остеобластами, выполняет ключевую роль в механизме торможения развития костной ткани по принципу отрицательной обратной связи [41]. Склеростин, сильный ингибитор остеокластогенеза, связывается с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP 5/6), представляющим собой ко-рецептор трансмембранного Frizzled-рецептора (см. рис. 3, С). Блокада ко-рецептора LRP 5/6 склеростином способствует распаду рецепторного комплекса Frizzled-LRP 5/6, что приводит к нарушению взаимодействия последнего с лигандом Wnt. Тормозное влияние склеростина на функцию Wnt/ β -катенин сигнальной системы сопровождается повышением процесса фосфорилирования β -катенина цитоплазматическим комплексом GSK-3/APC/AXIN с последующей убиквитин-протеосомальной деградацией β -катенина. Снижение концентрации β -катенина в цитоплазме и ядре остеобласта сопровождается угнетением процесса пролиферации и дифференциации клетки, замедлением роста и развития кости. В клинических наблюдениях установлено, что уровень концентрации склеростина в плазме крови женщин с верифицированным постменопаузальным остеопорозом значительно превышает показатели здоровых женщин [41]. Экспериментальные исследования, выполненные на разных моделях в условиях *in vitro* и *in vivo*, показали высокую ингибирующую склеростин функцию препарата Scl-AbII (AMG-785) – моноклонального человеческого антитела к скле-

ростину [39]. Препарат вводили подкожно в дозах 3,10 и 30 мг/кг в течение двух месяцев самкам *Cynomolgus monkeys*, а также овариэктомизированным крысам с развившимся экспериментальным остеопорозом. Scl-AbII в дозозависимой эффективности увеличивал процесс костеобразования, повышая число трабекул и рост кости. Авторы отмечали также рост МПКТ в бедренной кости и позвоночнике. Выполненные Li X. et al. [39], другими исследователями [41] преclinical эксперименты подтвердили предположение, что молекула склеростина может быть мишенью для поиска новых анаболических средств лечения остеопороза. В ходе начатой в 2010 году клинической II фазы исследований с применением моноклонального полностью человеческого антитела к склеростину (AMG-785) у женщин с постменопаузальным остеопорозом получены обнадеживающие результаты (сообщение Cummings S.R., 2011).

Семейство костных морфогенетических белков (BMP 2/4) относится к суперсемейству трансформирующих факторов роста β (TGF β), являющихся чрезвычайно важными регуляторными протеинами, индуцирующими процессы развития кости и репарацию переломов [18,48]. Протеины BMP 2/4 являются лигандами TGF β -сигнального пути в пре- и остеобластной клетке, через которые они индуцируют транскрипцию гена RUNX2, имеющего важное значение в регуляции процессов костного ремоделирования, дифференциации и пролиферации остеобласта, ускорения процесса костеобразования [50]. Протеины суперсемейства TGF β взаимодействуют с двумя типами специфических трансмембранных рецепторных серин/треониновых киназ (BMPRI и BMPRII, рис. 3, А). Взаимодействие лиганда BMP 2/4 с рецепторами ведет к образованию внутриклеточного комплекса-тетрамера, обуславливающего фосфорилирование рецептора BMPRI типа рецептором BMPRII типа, в следствие чего происходит индукция активности киназы BMPRI типа. В последующей передаче сигнала участвуют протеины Smad 1/5 и ко-медиаторы (Co-Smad 4). Протеины Smad 1/5 после активации киназами BMPRI типа образуют комплекс с Co-Smad 4. Образованный комплекс затем транслоцируется в ядро остеобласта, где, вступая во взаимодействие с RUNX2, изменяет его транскрипционную активность. Природными ингибиторами внутриклеточного сигнального пути, индуцируемого лигандами BMP 2/4, являются ноггин, хордин, фоллистатин, BAMBI [18]. В преclinical исследованиях

на грызунах с экспериментальным остеопорозом показано, что внутривенное введение рекомбинантного человеческого BMP2 (rhBMP2) повышает количество пре- и остеобластных клеток, стимулирует дифференциацию и пролиферацию остеобластов, активирует процесс образования кости [11].

Активины, подобно другим молекулам семейства TGF β , передают свои сигналы через рецепторы типа I (ACTRI) и II (ACTRII) киназы серин/треонина (рис.3,А). Взаимодействие активина с рецептором типа IIA (ACTRIIA) или типом IIB (ACTRIIB) вызывает фосфорилирование активин типа I рецептора и последующего процесса фосфорилирования цитоплазматических протеинов Smad2/3. Внутриклеточные сигнальные протеины Smad2/3, образуя комплекс с ко-фактором Smad4, проникают в ядро остеобласта и стимулируют экспрессию NF- κ B лиганда (RANKL), повышая процесс остеокластогенеза и резорбцию костной ткани. В проведенных лабораторных исследованиях, выполненных на культуре остеобластных клеток мышей, установили, что применение препарата ACE-011, представляющего собой внеклеточный домен ACTRIIA, стабилизированный доменом

человеческого IgG-Fc, приводит к стимуляции развития остеобласта и процесса костеобразования [1,11]. В первую фазу клинических наблюдений, проведенных на 48 женщинах в постменопаузе, введение единичных доз (3 мг/кг внутривенно в течение 4 мес.) ACE-011 способствовало повышению в плазме крови костной щелочной фосфатазы на 16,6% в сравнении с контрольной группой и снижению показателей маркеров костной резорбции [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеопороз по своему генезу является мультифакторным заболеванием, в формирование которого существенный вклад вносят факторы, принимающие участие в процессах костного ремоделирования и являющиеся молекулами-мишенями для поиска новых лекарственных средств. К их числу относят молекулы цитокиновой RANKL/RANK/OPG системы, Wnt/ β -катенин сигнального пути, протеины семейства трансформирующего фактора роста β (TGF β) – BMPs и активин, а также ряд белков, проявляющих свойства агонистов или антагонистов указанных молекул-мишеней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Activin receptor signaling: a potential therapeutic target for osteoporosis / S. Lotinun, R.S. Pearsall, W.C. Horne, R. Baron // *Curr. Mol. Pharmacol.*- 2011.- Vol.4,N3.- P. 105-115.
2. Baron R. Targeting the Wnt/ β -catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton/R.Baron, G.Rawadi // *Endocrinol.*- 2007.- Vol.148,N6.- P.2635-2643.
3. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial / J.P. Brown, R.L. Prince; C. Deal [et al.] // *J. Bone Miner. Res.*- 2009.- Vol.24,N1.- P.153-161.
4. Dennison E.M. Osteoporosis in 2010: building bones and (safely) preventing breaks / E.M. Dennison // *Nat. Rev. Rheumatol.*- 2011.- Vol.7,N1.- P. 80-82.
5. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis / S.R. Cummings, J. San Martin, M.R. McClung [et al.] // *N.Engl. J.Med.*- 2009.- Vol.361,N8.- P.756-765.
6. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL / P.J.Kosteniuk, H.Q.Nguyen, J.McCabe [et al.] // *J.Bone Miner. Res.*- 2009.- Vol.24,N2.- P. 182-195.
7. Denosumab: a new therapy for osteoporosis / M. Leonard, M.K. Lehmann, D.A. White, M. Wyman // *Pharmacotherapy Update.*- 2010.- Vol.13,N1. P. 10-19.
8. Effects of Denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy / D.L.Kendler, C.I.Benhamou; J.P.Brown [et al.] // *J. Bone Miner. Res.*- 2010.- Vol.25,N1.- P. 72-81.
9. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany the / B. Häussler, H. Gothe, D. Göl [et al.] // *Osteoporosis inter.* – 2007.- Vol.18,N1.- P.77-84.
10. Epidemiology of hip fracture: worldwide geographic variation / D.K.Dhanwal, E.M.Dennison, N.C.Harvey [et al.] // *Indian J. Orthop.*- 2011.- Vol.45, N1.- P. 15-22.
11. Gallagher J.C. Molecular biology of bone remodeling: implications for new therapeutic targets for osteoporosis / J.C. Gallagher, A.J. Sai // *Maturitas.*- 2010.- Vol. 65, N4.- P. 301-307.
12. Glubochenko O.V. Contemporary aspects of the treatment of osteoporosis / O.V.Glubochenko, V.G. Glubochenko, T.V.Zacharchuk // *Clin. Exptl. Pathol.*- 2010.- Vol.9,N4.- P.137-146.
13. Gruber R. Osteoporosetherapie und Frakturheilung / R.Gruber // *J. Mineralstoffwechsel.*- 2010.- Vol.17,N1.- P.6-10.
14. Harvey N. Osteoporosis: impact on health and economics / N. Harvey, E.M. Dennison, C. Cooper // *Nat. Rev. Rheumatol.* - 2010. - Vol.6, N1.- P.99-105.
15. Hofbauer L. Die rolle des RANK/RANKL/OPG-Signalwegs in Knochenstoffwechsel / L. Hofbauer, T. Rachner // *Fortbildung Osteologie.* - 2010.- Bd.3,N5. - S. 118-121.
16. IOF World Congress on Osteoporosis and 10th European Congress of Clinical and Economics aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis / IOF World Congress // *Osteoporosis Int.*- 2010.- Vol.21,N5.- S1-S6.

17. Zeng X. Inhibition of Wnt signaling: control Wnt coreceptor LRP 6 phosphorylation/activation via Frizzled, Dishevelled and Axin functions / X.Zeng, H.Huang, K.Tomai [et al] // *Development*.- 2008.- Vol.135,N2.- P.367-375.
18. Jacob F. Neue targets in der Osteoporosetherapie / F.Jacob // *Dtsch. Med. Wochenschr.*- 2011.- Bd. 136,N17.- S. 898-903.
19. Komori T. Regulation of osteoblast differentiation by RUNX2 / T. Komori // *Osteoimmunology*.- 2010.- Vol.658,N1.- P. 43-49.
20. Kubota T. Wnt signaling in bone / T.Kubota, T.Michigami, K.Ozono // *Clin. Pediatric Endocrinol.*- 2010. -Vol.19,N3.- P. 49-56.
21. Lewiecki E.M. Clinical use of denosumab for the treatment for postmenopausal osteoporosis / E.M.Lewiecki // *Curr. Med. Res.Opin.*- 2010.- Vol.26,N2.- P. 2807-2812.
22. Marie P.J. Osteoblasts in osteoporosis: past, emerging, and future anabolic targets / P.J.Marie, M.Kassem // *Eur.J.Endocrinol.*- 2011.- Vol.165,N1.- P. 1-10
23. Mason J.J. SOST and DKK: antagonists of LRP family signaling as target for bone disease / J.J.Mason, B.O.Williams // *J.Osteoporose.* - 2010. - Vol. 2010. - 460120.
24. Mikosch P. Osteoporosetherapie mit Denosumab: 6-Jahres-Daten zu Knochendichte, Knochenumsatz und Verträglichkeit / J. Mineralstoffwechsel.- 2011.- Bd.18, N1.- S. 56-57.
25. Minireview: osteoprotective action of estrogens is mediated by osteoclastic estrogen receptor-alpha / Y.Imai, S.Kondoh, A.Kouzmenko, S.Kato // *Mol.Endocrinol.* - 2010.- Vol. 24,N5. - P. 877-885.
26. Modulation of Wnt signaling through inhibition of secreted Frizzled-related protein 1 (sFRP-1) with N-substituted piperidinyldiphenylsulfonamide: part II / W.J.Moore, J.C.Kern, R.Bhat, P.V.Bodine [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.*- 2010.- Vol.18,N1.- P. 190-204.
27. Moen M.D. Denosumab: a review of its use in the treatment of menopausal osteoporosis / M.D. Moen, S.J. Keam // *Drug Aging*.- 2011.- Vol.28,N1. - P. 63-82.
28. Nagase Y. Odanacatib (MK-0822) / Y.Nagase, S.Tanaka // *Clin.Calcium*.- 2011.- Vol.21,N1.- P. 59-62.
29. Novel proteasome inhibitors to overcome bortezomib resistance / A.M. Ruschak, M. Slassi, L.E. Kay, A.D. Schimmer // *J. Nat. Cancer Invest.*- 2011.- Vol.103,N13.- P. 1007-1017.
30. Odanacatib, a new drug for the treatment of osteoporosis: review of the results in postmenopausal women / J.L. Perez-Castrillon, F. Pinacho, D.De Luis [et al.] // *J. Osteoporosis*. - 2010.- Vol.2010. - 401581.
31. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect / J.A.Eisman, H.G.Bone, D.J.Hosking [et al.] // *J. Bone Miner. Res.*- 2011.- Vol.26,N2.- P. 242-251.
32. Osteoprotegerin, RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis / S.Jabbar, J.Drury, J.N.Fordham [et al.] // *J. Clin. Pathol.*- 2011.- Vol.64,N4.- P. 354-357.
33. Pereira R.M.R. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases / R.M.R. Pereira, J.F. De Carvalho, E. Canalis // *Clinics*.- 2010.- Vol.65,N11.- P. 1197-1205.
34. Povoroznyuk V.V. Bone mineral density in Ukrainian women of different age / V.V.Povoroznyuk, N.I.Dzerovich, T.A.Karasevskaya // *Ann.N.Y.Acad.Sci.*- 2007.- Vol.1119.- P.243-252.
35. Raggatt L.J. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling / L.J.Raggatt, N.C.Partridge // *J.Biol.Chem.*- 2010.- Vol.283,N33.- P. 25103-25108.
36. Receptor activator of NF-kappa B ligand induced the expression of carbonic anhydrase II, cathepsin K, and matrix metalloproteinase-9 in osteoclast precursor RAW 264-7 cells / K.Fujisaki, N.Tanabe, N.Suzuki [et al.] // *Life Sci.*- 2007.- Vol.30,N4.- P.1311-1318.
37. Sagalovsky S. RANKL-RANK-OPG system and bone remodeling: a new approach on the treatment of osteoporosis / S. Sagalovsky, M. Schönert // *Clin. Exptl.Pathol.* - 2011. - Vol. 10, N2.- P.146-153.
38. Sarahrudi K. Elevated level of macrophage colony-stimulating factor in human fracture healing / K.Sarahrudi, M.Mousavi, A.Thomas [et al.] // *J. Orthoped.Res.* - 2010. - Vol. 28, N5. - P. 671-676.
39. Sclerostin antibody treatment increases bone formation, bone mass, and bone strength in rat model of postmenopausal osteoporosis / X. Li, M.S. Ominsky, K.S. Warmington [et al.] // *J. Bone Miner.Res.* - 2009. - Vol. 24, N4. - P. 578-588.
40. Silverman S.L. Sclerostin / S.L.Silverman // *J.Osteoporosis*.- 2010.- Vol.2010: 941419.
41. Sugimoto T. Anti-RANKL monoclonal antibody denosumab (AMG 162) / T.Sugimoto // *Clin. Calcium*.- 2011.- Vol.21,N1.- P. 46-51.
42. Targeting the avb3 integrin for small-animal PET/CT of osteolytic bone metastases / T.J. Wadas, H.Deng, J.E.Sprague [et al.] // *J. Nucl. Med.*- 2009.- Vol.50, N11.- P. 1873-1880.
43. TRAFs in RANK signaling / B.G.Darnay, A.Besse, A.Poblenz [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.*- 2007.- Vol.597. N1.- P. 152-159.
44. The role of Dkkopf-1 in bone development, homeostasis, and disease / J.J. Pinzone, B.M. Hall, N.K.Thudi [et al.] // *Blood*.- 2009.- Vol.113,N3.- P. 517-525.
45. Trivedi R. Investigational anabolic therapies for osteoporosis / R.Trivedi, R.Goswami, N.Chattopadhyay // *Expt. Opin. Invest. Drugs*.- 2010.- Vol.19, N8.- P.995-1005.
46. Trouvin A-P. Receptor activator of nuclear factor-kB ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss / A.-P.Trouvin, V.Goeb // *Vlin.Intervent. Aging*.- 2010.- Vol.5, N4.- P. 345-354.
47. Umland E.M. An update on osteoporosis epidemiology and bone physiology / E.M.Umland // *Univer. Tennessee Adv. Stud. Pharmacy*.- 2008.- Vol.5, N7.- P.210-214.
48. Wnt/ β -catenin signaling in normal and cancer stem cells / K.C.Valkenburg, C.R. Graveel, C.R. Zylstra-Diegel [et al.] // *Cancers*.- 2011.- Vol.3, N2.- P. 2050-2079.
49. Yang R.S. Current pharmacological approaches to prevent and treat postmenopausal osteoporosis / R.S.Yang, S.H. Liu // *Recent Patents Endocrine, Metab. Immune. Drug Discov.* - 2009.- Vol.3, N1.- P. 42-53.
50. Zhao Q. NFATc1: functions in osteoblasts / Q.Zhao, X.Wang, Y.Liu [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*- 2010.- Vol.42, N5.- P. 576-579.

УДК 616.24-002-02:612.017.2

*Т.О. Перцева,
І.С. Борисова*

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПНЕВМОНІЙ У ХВОРИХ З ПОРУШЕННЯМИ ІМУНІТЕТУ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ (РОЗГЛЯД КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ)

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»
кафедра медико-соціальної медицини та реабілітації
(зав. – д. мед. н. проф., Л.Ю. Науменко)*

Ключові слова: пневмонія, гемобластоз, клінічний перебіг
Key words: pneumonia, hemoblastosis, clinical course

Резюме. На прикладі клінічного випадку пневмонії у хворого з тяжкими порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології продемонстровані особливості клінічного течення пневмонії та пов'язані з цим найбільш значимі та часто зустрічаючі помилки в тактиці лікування. Продемонстровано важливість правильного класифікаційного підходу до визначення нозологічної належності пневмонії у хворих з тяжкими порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології.

Summary. By the example of clinical case-history of pneumonia in a patient, severe disorders of immunity on the background of onco-hematologic pathology, peculiarities of clinical course of pneumonia and the most significant and mostly occurring errors in treatment tactics are demonstrated. Importance of a correct classification approach to defining of nosologic belonging of pneumonia was demonstrated in patients with severe disorders of immunity on the background of onco-hematologic pathology.

Пневмонія на цей час залишається важливою медико-соціальною проблемою медицини та всього суспільства у зв'язку з високою захворюваністю, смертністю та соціально-економічними втратами. Епідеміологія пневмоній характеризується постійним зростанням захворюваності як в Україні, так і в усьому світі [4,5,23,24,41,42]. Захворюваність на пневмонію посідає сьогодні 4-5 місце в структурі причин смертності після серцево-судинних, онкологічних, церебро-васкулярних захворювань та патологій органів дихання, а серед інфекційних захворювань - 1 місце [3,23,24,40,42]. Розповсюдженість пневмонії в Україні становить 400 випадків на 100 тис. населення, у Російській Федерації – 348 на 100 тис. населення, у США реєструється щорічно приблизно 4 млн. захворювань [5,23]. Введення у лікарську практику стандартизованих протоколів щодо діагностики та лікування пневмонії з позицій доказової медицини дозволило досягти певних успіхів [3,22,23,40,41]. Так, при показниках захворюваності на пневмонію в економічно розвинених країнах від 3,6 до 16 на 1000 осіб смертність становить всього 1-5% [41].

Актуальною та дискусійною залишається проблема пневмонії в осіб з тяжкими порушеннями імунітету. Відомо, що тяжкі порушення імунітету мають хворі з онкологічною патологією, що

зумовлено як впливом злоякісного процесу, так і методами лікування основного захворювання [2,6,16,39,44,48,53,55]. Серед такого контингенту найбільш вразливими для інфекційних ускладнень (ІУ), і в першу чергу це стосується саме пневмоній, є хворі з онкогематологічною патологією [1,7,12,52,54,55]. На цей час проблемами респіраторної медицини займаються лікарі багатьох спеціальностей. Так, на сучасному етапі розвитку медичної науки питання діагностики та лікування пневмонії у хворих з порушеннями імунітету найчастіше досліджують онкологи та гематологи в контексті супровідної терапії онкогематологічних хворих з ІУ. У той же час відомо, що до ІУ належать досить різноманітні нозологічні форми інфекційного процесу – від гінгівітів та ГРВІ з нетяжким перебігом до пневмонії та сепсису, які стають безпосередньою причиною смерті не менше ніж 1/3 всіх онкологічних хворих [1,4,52].

На жаль, всі рекомендації та клінічні дослідження, що є доступними і використовуються у вітчизняних клініках щодо супровідної терапії, в тому числі і терапії ІУ у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології, засновані на міжнародному досвіді та проведені в зарубіжних країнах.

Саме тому увагу дослідників сьогодні привертає питання діагностики та лікування пнев-

монії у хворих із тяжкими порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології, що пов'язано із тяжкістю перебігу пневмоній, особливостями клінічної картини, високою частотою летальних кінців та значним підвищенням вартості лікування.

Мета дослідження: продемонструвати на прикладі клінічного випадку пневмонії у хворого з тяжким порушенням імунітету на фоні онкогематологічної патології особливості клінічного перебігу цього захворювання та пов'язані з цим найчастіші помилки в тактиці лікування.

Презентація клінічного випадку. Історія хвороби

Пацієнт К., чоловік, 1968 року народження (40 повних років), слюсар, що проживає у сільському районі, 25 серпня 2009 року звернувся до лікаря – дільничного терапевта зі скаргами на підвищену температуру тіла до 38,0°C, кашель із виділенням мокротиння світло-жовтого кольору, задишку при фізичному навантаженні (не може виконувати професійні обов'язки), слабкість. Із анамнезу: захворів тиждень назад, коли після переохолодження (потрапив під дощ) з'явилася значна слабкість та сухий кашель. Температура тіла була в нормі протягом перших трьох днів, потім стала підвищуватися ввечері до 37,3-37,5°C. Самостійно приймав аспірин. Із анамнезу життя - знаходиться на «Д» обліку у гематолога з приводу хронічного лімфолейкозу (діагноз встановлено у 2009 р., проведено 3 курси ПХТ). Остання госпіталізація з приводу гематологічного захворювання у травні 2009 р. При перкусії легень: ясний легеневиий звук з обох боків. При аускультатії легень: праворуч – дихання везикулярне, ліворуч у нижніх відділах - незначно ослаблене, хрипів немає. У день звернення лікарем пацієнту К. було призначено і проведено рентгенологічне дослідження, виявлено: ліворуч над діафрагмою частка затемнення легеневої тканини з нечіткими контурами. Виставлено діагноз: Негоспітальна пневмонія із локалізацією в нижній частці лівої легені, I клінічна група. Призначено лікування: режим амбулаторний; амоксицилін по 1,2 гр на добу (per os) на 7 днів. Через 3 доби стан пацієнта К. погіршився: температура тіла стала підвищуватися ввечері до 38,8°C, ранком – до 37,7°C, з'явилася пропасниця, задишка стала турбувати при незначній фізичній роботі, кашель. Пацієнта К. 4.09.2009 р. направлено та госпіталізовано в терапевтичне відділення районної лікарні.

Коментарі щодо ведення пацієнта на догоспітальному етапі

У відомій міжнароднопогодженій класифікації пневмоній, яка відповідає програмі діагностики та лікування пневмонії в Україні та регламентована наказом МОЗ, виділено такі форми цього захворювання:

1. Негоспітальна (позалікарняна, розповсюджена, амбулаторна) - пневмонія, що виникла поза лікувальним закладом;

2. Нозокоміальна (госпітальна) - пневмонія, що виникла через 48-72 год. і пізніше після госпіталізації хворого до стаціонару за відсутності будь-якого інфекційного захворювання в інкубаційний період на час госпіталізації хворого;

3. Аспіраційна;

4. Пневмонія в осіб з тяжкими порушеннями імунітету (природжений імунодефіцит, ВІЛ-інфекція, ятрогенна імуносупресія) [23, 41].

Ятрогенна імуносупресія ускладнює перебіг пневмонії у хворих з онкогематологічною патологією. Більш високий ризик розвитку пневмонії згідно з рівнем доказовості I, ніж у середньому в популяції, у таких хворих пояснюється наявністю таких факторів ризику: нейтропенія; агаммаглобуленемія; апластичні анемії; можливий стан після трансплантації органів, хімотерапія; імуносупресивна терапія; глюкокортикостероїдна терапія [13,19,45,49].

У цьому випадку в перший день звернення Пацієнта К. лікарем-терапевтом була вірно визначена легенева локалізація гострого запального процесу - пневмонії - за умов класичної клінічної картини захворювання та з використанням «золотого» стандарту підтвердження цього діагнозу – методу рентгенологічного дослідження. У той же час було припущено найрозповсюдженішої помилки в класифікаційному підході щодо пневмонії. Пацієнт К. був віднесений до I клінічної групи негоспітальної пневмонії із призначенням відповідно незахищеного пеніциліну в умовах амбулаторного лікування. Але дуже важливо зважати на фонове захворювання Пацієнта К. – хронічний лімфолейкоз, який є онкологічним захворюванням. Особливістю онкогематологічних захворювань є значні порушення імунітету хворих, що зумовлені як перебігом лейкозу, так і впливом хіміо- та цитостатичної і глюкокортикостероїдної терапії. Таким чином, лікарем-терапевтом не вірно був виставлений основний клінічний діагноз, який мав бути визначений, як «Пневмонія у хворого з тяжким порушенням імунітету». У зв'язку з цим, вибір АБП, який є відповідним до I клінічної групи негоспітальної пневмонії і регламентований Наказом МОЗ України №127

від 19.03.2007, не призвів до клінічного поліпшення, що стало приводом до обтяження перебігу пневмонії. Не вірно також був обраний лікарем амбулаторний режим лікування.

Відомо, що онкогематологічні хворі є групою високого ризику щодо тяжкого перебігу інфекційних ускладнень, у тому числі пневмоній, що, за відомими статистичними даними, до 75% випадків можуть закінчуватися летально [10, 17]. У зв'язку з цим, хворих на пневмонію, які мають тяжкі порушення імунітету, навіть за умов нетяжкого перебігу пневмонії необхідно лікувати тільки в умовах стаціонару.

Отже, помилки у класифікаційному підході до визначення клінічного діагнозу «Пневмонія у хворих з тяжкими порушеннями імунітету», на жаль, можуть ставати фатальними для хворих з онкогематологічними захворюваннями, бо відомо, що діагноз, відстрочений на 5 днів або більше, підвищує ризик несприятливого кінця в 3 рази.

Історія хвороби (продовження).

Пацієнт К. знаходився на лікуванні в терапевтичному відділенні районної лікарні з 4.09.2009 р по 14.09.2009 р. Клінічний діагноз: Негоспітальна пневмонія, 3 кл. група. Клінічна картина захворювання на 4.09.2009 р.: температура тіла 38,3°C ввечері; кашель з виділенням незначної кількості мокротиння жовтого кольору зберігається; значна слабкість; пропасниця; задишка при незначному фізичному навантаженні; ЧД 26 в 1 хв. у стані спокою. При перкусії легень: ясний легеневий звук праворуч, ліворуч під лопаткою тупий легеневий звук. При аускультатії легень: дихання везикулярне праворуч, ліворуч ослаблене в нижніх відділах. Додаткові методи дослідження: Загальний аналіз крові (4.09.2009 – 1-й день госпіталізації, 11-й день захворювання): Ер.-2,20×10¹²/л, Нв-64 г/л, КП - 0,80, Лейкоцити - 110,0×10⁹/л, ШОЭ-60мм/ч. Загальний аналіз крові (14.09.2009 – 10-й день госпіталізації, 21-й день захворювання): Ер. - 2,70×10¹²/л, Нв-74 г/л, ЦП - 0,80, Лейкоцити-100,0×10⁹/л, ШОЭ-71мм/ч. Рентгенографія органів грудної клітини (8.09.2009р.) – без позитивної динаміки. Проведено лікування: амоксицилін /клавуланова кислота по 1,2 гр на добу (per os) протягом 14 днів, кларитроміцин 500 мг (per os) 1 раз на добу протягом 14 днів, ереспал по 1 пігулці 3 рази на добу. Клінічна картина захворювання на 14.09.2009 р. (10-й день госпіталізації, 21-й день захворювання) - без позитивної динаміки. Рентгенографія органів грудної клітини (13.09.2009р.) – динаміка від 8.09.2009р. негативна: ліворуч над діафрагмою зберігається

затемнення легеневої тканини з нечіткими контурами. Праворуч: у нижній частці інфільтрація легеневої тканини. У зв'язку з погіршенням перебігу пневмонії, хворого К. 14.09.2009 р. направлено на консультацію гематолога в обласний центр, де його ургентно госпіталізовано у спеціалізоване відділення онкогематологічного центру КЗ міської багатопрофільної клінічної лікарні №4 м. Дніпропетровська.

Коментарі щодо ведення пацієнта на госпітальному етапі в терапевтичному стаціонарі

Використання міжнароднопогодженої класифікації пневмоній, в основі якої лежать етіологічні фактори та ступінь тяжкості захворювання, дозволила досягти певних успіхів у питаннях діагностики та лікування пневмоній у зв'язку із стандартизованим та своєчасним початком етіологічного лікування негоспітальної та нозокоміальної пневмоній з позицій сучасних даних про ймовірних бактеріальних збудників та їх резистентності до певних АБП.

Сьогодні відсутній єдиний погляд на провідну етіологічну роль тих чи інших мікроорганізмів, що викликають пневмонію у хворих з порушеннями імунітету на фоні онкогематологічної патології, але за даними наукової літератури відомі основні тенденції щодо спектру мікроорганізмів, що відповідають за ІУ у хворих з онкогематологічною патологією. Так, у 70-х роках минулого сторіччя дослідники найчастіше виділяли грамнегативні бактерії, у 90-х – грам-позитивні, а на сучасному етапі знову з'явилася тенденція до зростання ролі грамнегативної флори в етіології ІУ у хворих з онкогематологічною патологією [1,10,12,46,51]. Важливо підкреслити, що все більше дослідників виділяють у таких хворих асоціації збудників - до 83% спостережень [10,15,38,55]. У зв'язку з цим, дуже важливим є вивчення етіологічної структури збудників пневмонії у хворих з тяжкими порушеннями імунітету та їх чутливості до антибіотиків (АБ) у сучасних умовах.

У клінічному випадку, що розглядається, пацієнту К. у терапевтичному стаціонарі, на жаль, не було проведено дослідження мокротиння на флору та чутливість до АБ.

Використовуючи принцип емпіричного призначення АБ, необхідно керуватися таким:

- орієнтовний етіологічний чинник пневмонії,
- знання антимікробної дії обраного препарату [27, 40],
- фармакологічні особливості АБП [27,36,40],
- ступінь можливої антибіотикорезистентності в конкретному випадку [8,9,11,27,29,36,40],

- ступінь тяжкості перебігу пневмонії [23,25],
- ризик побічних проявів з урахуванням супутньої патології, функціонального стану печінки та нирок [25,28],
- результати забарвлення по Граму [36,40],
- фармакоекономічні показники [21].

Більшість зазначених факторів набувають особливого значення при проведенні АБТ у хворих з порушеннями імунітету. Визначення орієнтовного можливого збудника пневмонії є чи не найважливішим фактором при обранні АБП [11, 37, 55]. Важливість ситуаційної діагностики етіологічного чинника у хворих з порушеннями імунітету зумовлена такими факторами ризику: можливість швидкого прогресування запального процесу, досить швидке виникнення легеневих та позалегевих ускладнень, можливий розвиток декомпенсації онкогематологічного захворювання, можливий розвиток декомпенсації супутньої патології, що в сукупності призводить до несприятливого прогнозу не тільки захворювання, але й життя. У зв'язку з цим, враховуючи неодноразове перебування хворих з онкогематологічною патологією в умовах стаціонару протягом року для проведення курсів поліхіміотерапії, пневмонії у них частіше викликані грамнегативною флорою або мікст інфекцією. Із зарубіжних досліджень відомо, що серед основних патогенів – збудників, що виділяються із мокротиння, у хворих на пневмонію з тяжкими порушеннями імунітету переважають стрептококи, золотисті стафілококи, ентерококи.

Емпіричний принцип призначення АБ хворим з тяжкими порушеннями імунітету в період нейтропенії є загальноприйнятим. У таких випадках терапія частіше складається з комбінації двох, а іноді й більшої кількості АБ [14,15,34,51,52]. Підхід до лікування інфекційних ускладнень, у тому числі пневмонії, у хворих на фоні онкогематологічних захворювань, що протікають без нейтропенії, зазвичай однакові. Це пояснюється необхідністю дії в цих випадках на широкий спектр потенціальних збудників пневмонії. Як правило, складовою частиною таких режимів є аміноглікозидні АБ. Це пов'язано з їх високою активністю проти грамнегативної флори та здатністю проявляти синергістичну бактерицидну дію щодо цих мікроорганізмів при одночасному призначенні із захищеними пеніцилінами або цефалоспоринами, що підтверджено у дослідженнях *in vitro* та *in vivo* [7,15,34].

Таким чином, незрозумілим є використання в цьому клінічному випадку у пацієнта К. АБ, що є препаратами першої лінії лікування негос-

пітальної пневмонії нетяжкого перебігу. Спосіб введення АБП також не відповідав ступеню тяжкості пневмонії. Не було враховано стан імунної системи та особливості використання АБП у хворого на фоні супутньої патології. Так, при обранні макролідного АБ в конкретному випадку слід було звернути увагу на наявність функціональної недостатності печінки, бо відомо, що при патології печінки слід віддавати перевагу препаратам, які елімінуються через нирки й нездатні таким чином погіршити стан хворого.

Препаратами вибору в цьому випадку повинні стати: цефалоспорини III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефоперазон) або цефалоспорини IV покоління (цефепім), що активні проти синьогнійної палички та стафілококу, у сполученні з аміноглікозидами (амікацин). У режимі монотерапії можливе застосування респіраторних фторхінолонів (левофлоксацин, моксіфлоксацин) або карбопенемів (іпенем, меропенем), які в клінічних дослідженнях показали позитивні результати і не поступалися використанню схем двох і трьох АБП одночасно [14,28,31,32,47]. Карбопеніми також застосовуються як препарати стартової емпіричної терапії тяжкої негоспітальної та госпітальної пневмонії, особливо коли захворюванню передувала інша АБТ, у хворих з факторами ризику, в тому числі – з тяжкими порушеннями імунітету. Що стосується використання амоксицилін/клавуланової кислоти або кліндаміцину – ці АБ можливо застосовувати при пневмонії з абсцесами, але тільки у сполученні з фторхінолонами. Макроліди призначаються при підозрі на легіонельозну етіологію тяжкого перебігу пневмонії. За даними публікацій останніх років, клінічний ефект від вищезазначених схем АБ становить 70–90% [16,47]. Що стосується системних протимікозних препаратів (кетоконазол, флуконазол), їх слід використовувати при високій ймовірності грибової етіології. Сьогодні у застосуванні АБ виникають певні обмеження, що пов'язано як зі зміною спектру провідних бактеріальних патогенів, так і з умовами формування нових механізмів резистентності. Отже, лікування АБ, що було ефективним у 90-х роках, стає неуспішним у наш час. Бактеріальна резистентність до певних препаратів, як і спектр можливих збудників, за численими дослідженнями останніх десятиріч, свідчать про їх значні відмінності в різних країнах і навіть в окремих клініках [22,29,33,36,50].

Лікування пневмонії у хворих з онкогематологічною патологією, вибір АБТ залежить від

природи збудника та ступеня тяжкості порушення імунітету. У зв'язку з цим, лікування пневмонії у хворих з порушеннями імунітету повинно відбуватися з позиції оцінки ефективності АБ на фоні мікробіологічного моніторингу для максимальної індивідуалізації режимів АБ терапії.

При призначенні АБ терапії загальноприйнятим є принцип оцінки ефективності АБ, коли протягом перших 48-72 годин після призначення АБ визначають ранню чи пізню неефективність препарату [19,23,41,43]. Критеріями адекватної АБТ є: температура тіла $<37,5^{\circ}\text{C}$; відсутність інтоксикації; відсутність дихальної недостатності (ЧД 20); відсутність гнійного харкотиння; нормалізація лейкоцитарної формули (нейтрофілів $< 80\%$, юних форм $< 6\%$); відсутність негативної динаміки при рентгенографічному дослідженні.

Достатньою та найбільш значущою клінічною відповіддю вважається відсутність лихоманки, яка за даними різних авторів регресує на 2-4 добу, в середньому на 3 день [19,23,41]. Відомо, що відповідь на лікування залежить від стану імунної системи хворого, тяжкості перебігу захворювання, збудника та супутніх захворювань. Таким чином, для пацієнтів з тяжкими порушеннями імунітету важливим є відрізок часу, що становить 6 діб [7,28,39,55]. Отже, при призначенні АБТ у хворих на пневмонію з онкогематологічною патологією для модифікації режиму АБТ клінічно визначним є час протягом першого тижня від призначення препаратів.

Історія хвороби (продовження). Пацієнт К. продовжує стаціонарне лікування 16.11.2009 р. (63 доби), клінічний діагноз: двобічна пневмонія з локалізацією в нижніх відділах, тяжкий перебіг. ДН II ст. Хронічний лімфолейкоз, III В ст. з ураженням лімфатичних вузлів, печінки, селезінки. Анемія тяжкого ступеня. Загальний аналіз крові (14. 10. 2009 – 41-й день госпіталізації, 47-й день захворювання): Еритроцити- $3,0 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв -99 г/л, ЦП-0,60, Лейкоцити- $190,0 \times 10^9/\text{л}$, ШОЭ-48 мм/ч. Біохімічний аналіз крові (16.09.2009, 14.10.2009): Білірубін загальний - 8,6, АЛТ 55, Мочевина 8,6, Азот мочевины 3,42, Остаточний азот 23,0. Рентгенографія органів грудної клітини (16.10.2009) – Динаміка від 13.09.2009. без позитивної динаміки: ліворуч і праворуч у нижніх частках зберігається інфільтрація легеневої тканини з нечіткими контурами. УЗД органів черевної порожнини (16.09.2009): гепатомегалія, спленомегалія. Проведено також УЗД нирок (16. 09. 2009) – без патології. Проводилося лікування: гатіфлоксацин 200 мг в/в

крапельно 2 рази на добу – 21 день; разом з цефотаксим 1 гр 2 р на добу в/в - 14 днів; потім перехід на ципрофлоксацин 1000 мг (1 пігулка) 2 рази на добу. З урахуванням декомпенсації онкологічного захворювання крові призначено курс хіміотерапії за схемою COP та інші препарати супровідної терапії. Результати лікування: На фоні проведеної терапії 12 листопада 2009 р. (68-й день госпіталізації, 30-й день лікування в гематологічному відділенні, 76-й день захворювання) стан пацієнта К. з позитивною динамікою: температура тіла нормалізувалася, кашлю, мокротиння, задишки немає – ЧД у стані спокою 20 в 1 хв. При перкусії легень: ясний легеневиий звук з обох боків. При аускультатції легень: дихання везикулярне праворуч, ліворуч незначно ослаблене в нижніх відділах. Рентгенографія органів грудної клітини (12.11.2009 р) – залишкові явища інфільтрації праворуч у нижніх відділах, ліворуч – інфільтрації не виявлено. Рекомендовано контроль через 1 місяць. У відносно задовільному стані Пацієнт К. виписаний на амбулаторне долікування.

Коментарі по веденню пацієнта на госпітальному етапі в гематологічному відділенні.

У спеціалізованому відділенні онкогематологічного центру лікування пацієнта К. проводилося з урахуванням стану імунної системи та відповідно до ступеня тяжкості пневмонії – на фоні призначення курсу ПХТ та відповідної супровідної терапії (в тому числі – гемотрансфузії).

Пневмонія тяжкого перебігу визначається як особлива форма захворювання різної етіології, яка проявляється тяжким інтоксикаційним синдромом, геодинамічними змінами, вираженою дихальною недостатністю та/або ознаками тяжкого сепсису або септичного шоку, характеризується несприятливим прогнозом та потребує проведення інтенсивної терапії.

Вірно визначений у спеціалізованому відділенні онкогематологічного центру ступінь тяжкості пневмонії пацієнта К. зумовив і вірний вибір АБП, і добрий кінець захворювання.

При призначенні АБТ був використаний також важливий з позицій доказової медицини принцип ступінчастої терапії.

У численних клінічних дослідженнях доведено, що ступінчаста АБТ є високоефективним способом лікування пневмонії [23,29,46,48]. Ступінчаста АБТ терапія вперше була проведена в 1985 році, коли F. Shann et al. з успіхом застосували у дітей Папуа-Нової Гвінеї послідовне використання хлорамфеніколу спочатку у

парентеральній, потім і в пероральній лікарських формах. Ступінчаста терапія (stepdown therapy) – це спосіб лікування, коли послідовно в максимально можливі ранні строки проводять заміну АБ, який вводили парентерально, на оральну форму того ж АБ. Важливі переваги має й модифікація цього способу - ступінчаста послідовна терапія. Такий режим означає не тільки зміну способу введення АБ, але й заміну АБ препаратом іншої групи, який має подібний антимікробний спектр дії. Клінічне обґрунтування ступінчастої терапії пояснюється можливістю підтримання достатньої переважної концентрації АБ в крові та легеневій тканині при переході на оральну форму препарату, а також появою сучасних АБП, що мають високу активність щодо збудників пневмонії в різних лікарських формах.

Переваги ступінчастої терапії:

- зменшення тривалості парентерального введення АБ, що суттєво знижує вартість лікування;
- зниження кількості ускладнень, які можуть виникнути при тривалому парентеральному введення АБ;
- зниження строків госпіталізації;
- зниження строків непрацездатності;
- можливість лікування у більш сприятливих умовах реабілітації, що підвищує комплаєнтність лікувального процесу;
- можливість запобігання ускладнень у вигляді нозокоміальної інфекції.

Ступінчаста терапія порівняно з парентеральним введенням АБ у хворих з тяжкими порушеннями імунітету при пневмонії більш приваблива ще й тому, що характеризується не тільки високою ефективністю, а й більш низькою вартістю лікування. Ці соціальні дані мають досить важливі наслідки. Так, наприклад, витрати на лікування хворих з негоспітальною пневмонією в США у 1998 р. становили 8,4 млрд. [41]. Доведено, що при лікуванні за принципом ступінчастої терапії моксіфлоксацином можливо заощадити суттєві кошти - 266 та 381 € у Німеччині та Франції відповідно [42]. Використання фармакоекономічних схем АБТ, у тому числі й ступінчастої терапії, призводить до більш швидкого одужання, а відповідно, і до зниження захворюваності [29, 36].

Згідно з рівнем доказовості А, за умов відсутності у хворого факторів ризику несприятливого прогнозу, зміна шляху введення АБ можлива при досягненні таких умов: клінічне поліпшення, стабільна гемодинаміка й можливість пацієнта приймати пероральні форми АБ та

нормальний стан і функціонування шлунково-кишкового тракту. В середньому, це відбувається у строки від 48 до 96 годин. У хворих з тяжкими порушеннями імунітету перехід на пероральну форму АБ, як правило, відбувається пізніше, що пояснюється наявністю факторів несприятливого прогнозу: ятрогенна імуносупресія на фоні хронічного онкогематологічного захворювання крові, анемія, лейкопенія та наявність патології інших органів та систем – печінки та нирок або специфічні збудники пневмонії. Так, відомо, що пневмонія, яка викликана мікоплазмою або хламідією, потребує подовженого курсу АБТ до 12-14 діб, при легіонельозній пневмонії – 21 день [10,14,40]. Отже, стабілізація стану хворого з порушеннями імунітету та готовність його організму до переходу на пероральну форму АБ може становити від 15 до 24 діб [44,49].

Відомими найпоширенішими помилками, що зустрічаються при терапії АБ, є тактичні та стратегічні помилки. До тактичних помилок належать: необґрунтоване призначення АБП; неправильний вибір препарату; неадекватний режим дозування; необґрунтована або нераціональна комбінація препаратів; неправильні критерії ефективності лікування; необґрунтована тривалість АБТ. Стратегічні помилки – планування терапії АБ без урахування регіональних тенденцій резистентності збудників [40,46].

Помилки АБТ при лікуванні пневмонії у хворих з тяжкими порушеннями імунітету, включаючи вищезазначені, стають більш поширеними за рахунок невірної класифікаційного підходу. Сьогодні лікарі-терапевти, сімейні лікарі кваліфікують пневмонію, що виникла не в стаціонарі у хворих з тяжкими порушеннями імунітету, як негоспітальну. При виникненні запального процесу нижніх дихальних шляхів у таких хворих в умовах стаціонару захворювання частіше кваліфікується як «госпітальна пневмонія». Навіть у наукових дослідженнях останніх десятиріч практично не зустрічається діагноз «Пневмонія у хворих з тяжкими порушеннями імунітету».

Отже, на прикладі цього клінічного випадку продемонстровано, що основною стратегічною помилкою в тактиці лікування пневмонії був саме невірний класифікаційний підхід до нозологічної форми захворювання. Саме ця стратегічна помилка і на амбулаторному, і на стаціонарному етапі лікування в терапевтичному відділенні зумовила цілий ряд невірних лікарських рішень - визначення режиму лікування, вибір АБП та способу його введення. Саме несвоечасне визначення вірного діагнозу пацієнта К. як «Пневмонія у хворих з тяжкими порушеннями

імунітету» зумовило виникнення ускладнень та тяжкий перебіг захворювання тривалістю 76 діб.

ВИСНОВКИ

1. Пневмонія у хворих з тяжким порушенням імунітету є відокремленою нозологічною формою. Детальне вивчення анамнезу життя та увага до супутніх захворювань хворих, особливо до захворювань, лікування яких може стати причиною ятрогенного зниження імунітету, дозволяє своєчасно та вірно виставити діагноз пневмонії в

таких випадках та призначити відповідну емпіричну АБ терапію.

2. Пневмонія у хворих з тяжким порушенням імунітету характеризується тяжким клінічним перебігом, у зв'язку з чим лікування хворих повинно проводитися тільки в умовах стаціонару за умов своєчасної консультації спеціаліста-гематолога. Забезпечення мікробіологічного моніторингу у хворих на пневмонію з тяжкими порушеннями імунітету повинно стати правилом для максимальної індивідуалізації режимів АБТ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Багірова Н.С. Бактериєми у больных гемобластозами / Н.С. Багірова, Н.В. Дмитриева // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2002. – Т.4. – С. 21–33.

2. Багірова Н.С. Инфекции в онкогематологии / Н.С. Багірова // Новое в онкологии / под ред. И.В. Поддубной и Н.А. Огнерубова. – Воронеж, 2001. – С. 366–380.

3. Варфоломеева С.Р., Добренчиков К.В. Цефалоспорины IV поколения в детской онкогематологической практике / С.Р. Варфоломеева, К.В. Добренчиков // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии – 2004. – Т. 3, № 3. – С.70-75.

4. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский [и др.] – М., 2006. – 76 с.

5. Волосовец А.П. Цефалоспорины в практике современной педиатрии / А.П. Волосовец, С.П. Кривоносов – Харьков: Прапор, 2007. – 145с.

6. Воробьев А.И. Критические состояния при гемобластозах (типичные формы и выживаемость в условиях отделения реанимации) / А.И. Воробьев, В.Г. Горелов, В.М. Городецкий // Терапевт. архив. – 1993. – №. 7. – С. 3-7.

7. Галстян Г.М. Легочные осложнения у больных гематологическими заболеваниями / Г.М. Галстян, А.Н. Соколов, В.Г. Савченко // Респираторная медицина. Т.2. / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Гэотар-медиа, 2007. – С. 605-619.

8. Дзюблик Я.О. Антибіотикорезистентність збудників інфекцій дихальних шляхів: огляд результатів дослідження SOAR та перспективи мікробіологічного моніторингу в Україні / Я.О. Дзюблик // Укр.пульмонол. журнал. – 2010. – №4. – С.33-35.

9. Дзюблик Я.О. Клінічні аспекти антибіотикорезистентності збудників негоспітальних інфекцій дихальних шляхів / Я.О. Дзюблик // Укр. пульмонол. журнал. – 2010. – №3. – С. 53-56.

10. Дмитриева Н.В. Рациональные подходы к лечению фебрильной нейтропении у онкологических больных / Н.В. Дмитриева, И.Н. Петухова. – М.: Боргес, 2003. – 76с.

11. Дзюблик О.Я. Ефективність та безпеченість антибактеріальної терапії хворих на не госпітальну

пневмонію з нетяжким перебігом, які не потрубують оспіталізації / О.Я. Дзюблик, О.О. Мухін, Р.Є. Сухін [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2007. – №3. – С. 12-15.

12. Иванова Л.Ф. Профилактика и лечение фебрильных нейтропений у детей с острыми лейкозами: метод. рекомендации / Л.Ф. Иванова, Н.С. Багірова, Н.В. Дмитриева. – М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2002. – 28с.

13. Иммуносупрессивное действие грамотрицательных бактерий / А.А. Воробьев, Е.В. Борисова, О.С. Моложавая, В.А. Борисов // Вестник Рос. АМН. – 2001. – № 2. – С.21-25.

14. Инвазивный аспергиллез у иммунокомпрометированных больных / Г.А. Клясова, Н.А. Петрова, Г.М. Галстян [и др.] // Терапевт. архив. – 2003. – №7. – С. 63-68.

15. Клинические проявления, диагностика и течение пневмоцистной пневмонии у больных с заболеваниями системы крови / Г. Галстян, В. Городецкий, Н. Каражас [и др.] // Терапевт. архив. – 1999. – Т. 71, №7. – С. 33-39.

16. Клясова Г.А. Инфекционные осложнения у больных с нейтропенией: особенности эпидемиологии и лечения / Г.А. Клясова // Кремлевская медицина. – 2001. – № 1. – С. 12-20.

17. Клясова Г.А. Эмпирическая монотерапия цефепимом при фебрильной нейтропении / Г.А. Клясова // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – № 7. – С. 33-38.

18. Международная классификация онкологических болезней. – 2-е изд. – М., 1995. – 126с.

19. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Т. 1. – М., 1995. – 51с.

20. Место макролидов в лечении больных внебольничной пневмонией / А.Я. Дзюблик, А.А. Мухин, Р.Е. Сухин [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2008. – № 1. – С. 51-53.

21. Мостовой Ю.М. Фармакоэпидемиологический анализ применения антибиотиков для лечения негоспитальной пневмонии / Ю.М. Мостовой, А.В. Демчук // Укр. пульмонол. журнал. – 2008. – № 3, додаток. – С. 63-66.

22. Наказ МОЗ України № 554 від 2007р із доповненнями від 2010 р.

23. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації): Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». – К.: Велес, 2007. – С. 105-146.
24. Нозокоміальна пневмонія у взрослых: российские национальные рекомендации, 2009.
25. Островський М.М. Фактори ризику розвитку та клініко-діагностичні особливості затяжного перебігу / М.М. Островський, О.І. Варунків // Укр. пульмонол. журнал. – 2008. – № 3, додаток. – С. 69-75.
26. Перцева Т.О. Аналіз клінічного перебігу негоспітальної пневмонії у хворих на стаціонарному етапі лікування та досвід застосування захищеного пеніциліну в режимі ступеневої терапії / Т.О. Перцева, Я.В. Попович // Укр. пульмонол. журнал. – 2006. – № 1. – С.9-11.
27. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
28. Птушкин В.В. Лечение и профилактика осложненной химиолучевой терапии у больных с лимфомами / В.В. Птушкин // Практическая онкология - 2004. – Т. 5, № 3. – С. 223-230.
29. Резистентность к антибиотикам штамов НАЕМОФИЛУС ИНФЛУЕНЗАЕ, СТРЕПТОКОККУС ПНЕУМОНΙΑЕ, МОРАХЕЛЛА КАТАРРАЛИС, выделенных у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей / Т.А. Перцева, В.В. Дмитриченко, Е.В. Братусь, О.С. Кононович // Укр. пульмонол. журнал. – 2008. – № 3, додаток. – С. 178.
30. Симонов С.С. Место азатромицина в терапии внебольничных пневмоний / Симонов С.С. // Укр. пульмонол. журнал. – 2009. – № 2. – С.16.
31. Симонов С.С. Роль аминопенициллинов в лечении больных с инфекциями нижних дыхательных путей / С.С. Симонов // Укр. пульмонол. журнал. – 2010. – № 1. – С.22.
32. Синопальников А.И. Левофлоксацин в ступенчатой терапии внебольничной пневмонии у взрослых / А.И. Синопальников // Пульмонология. – 2002. – № 2. – С.116-119.
33. Спектр вірусних збудників у хворих на негоспітальну пневмонію / О.Я. Дзюблик, І.В. Дзюблик, Р.С. Сухін [та ін.] // Укр. пульмонол. журнал. – 2010. – № 1. – С. 27-30.
34. Сравнительная эффективность монотерапии меропенемом и комбинации цефтазидима с амикацином в режиме эмпирической терапии при трансплантации костного мозга / Г.А. Клясова, В.Г. Савченко, Л.С. Любимова [и др.] // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. – № 6. – С. 172-178.
35. Стандарти діагностики і лікування онкологічних хворих: Наказ МОЗ України «Об утверждении протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Онкология» от 17.09.2007 г. № 554.
36. Страчунский Л.С. Состояние антибиотикорезистентности в России / Л.С. Страчунский, Т.М. Богданович // Антибактериальная терапия. практическое руководство. – М., 2000. – С.7 - 11.
37. Феценко Ю.І. Антибіотикотерапія хворих на негоспітальну пневмонію в амбулаторних умовах / Ю.І. Феценко, О.Я. Дзюблик // Укр. пульмонол. журнал. – 2006. – № 1. – С. 5-8.
38. Феценко Ю.І. Рациональная антибиотикотерапия больных с инфекциями нижних дыхательных путей / Ю.І. Феценко, А.Я. Дзюблик // Укр. пульмонол. журнал. – 2009. – № 4. – С.5-8.
39. Эффективность цефепима и комбинаций цефтазидима с аминогликозидами при лечении инфекций у онкологических пациентов с глубокой нейтропенией / В.В. Птушкин, С.В. Миненко, В.Б. Ларионова [и др.] // Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – Т. 3., № 4. – С.23-37.
40. Яковлев С.В. Критический анализ антибактериальных препаратов для лечения инфекций в стационаре / С.В. Яковлев // Consilium Medicum. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 17-29.
41. American Thoracic Society. Guidelines for the Initial Management of Adults with Community-Acquired Pneumonia. Diagnosis Assesment of Severity and Initial Antimicrobial Therapy // Amer. Rev. Resp. Dis. – 1993. – Vol. 148, N 5. –1418–1426.
42. BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults // Thorax. – 2001. – Vol. 56. – P. 1-64.
43. Clinical approach to infections in the compromised host / Van Bunk A. // "Hematology. Basic principles and practice. – Elsevier inc, 2005. – P. 1575-1590.
44. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and NCI of Canada. Clinical Trials Group Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 163. – 951symbol.
45. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population based study / J. Almirall, I. Bolibar, J. Vidal [et al.] // Eur. Respir. J. – 2000. – Vol. 15, N 8. – P. 757-763.
46. Factors of importance for the long term prognosis after hospital treated pneumonia / J.V. Hedlund, A.B. Ortqvist, M.E. Kalin, F. Granath // Thorax. –1993. – Vol. 48, N 8. – P. 785–789.
47. Glauser M.P. Management of Infections in Immunocompromised Patients / M.P. Glauser, P.A. Pizzo. – 2000. – 471p.
48. High-resolution computed tomography in lung infections in non-AIDS immunocompromised patients / T. Franquet // Eur. Radiology. – 2006. – Vol. 16. – P. 707-718.
49. Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens / F. Rossini, M. Verga, G. Giltri [et al.] // Haematologica. – 2000. – Vol. 85. – P. 1255-1260.
50. Infections in cancer patients / Ed.J.N.Green. – New York; Basel, 2004. –533p.

51. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group / J.L. Lefebvre, D. Chevalier, B. Lubinski [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 1996. – Vol.88, N 13. – P. 890-899.

52. Organization for Research and Treatment of cancer phase III trial., 1996.

53. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high resolution computed tomography / C. Heussel,

H. Kauczor, G. Heussel [et al.] // J. Clinical Oncology. – 1999. – Vol. 17. – P. 796-805.

54. Pulmonary infiltrates in non-HIV-infected immunocompromised patient: etiologies, diagnostic strategies and outcomes / A. Shorr, M. Susla, N. O'Grady [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 125. – P. 260-271.

55. Wiseman L.R. Meropenem. A Review of its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Clinical Efficacy // Drugs. – 1995. – Vol. 50, N 1, – P. 73-101.



УДК 616.127-005.8-036.11-007.61

Т.О. Самура

МАТРИКСНА МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗА-3, МАТРИКСНА МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗА-9 ТА N- ТЕРМІНАЛЬНИЙ ФРАГМЕНТ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ЯК ПРЕДИКТОРИ КАРДІАЛЬНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА

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

Ключові слова: матриксні металопротеїнази, Q-інфаркт міокарда, клінічні результати, прогноз

Key words: matrix metalloproteinases, myocardial infarction, clinical outcomes, prognosis

Резюме. Обследовано 85 больных обоего пола с документированным Q-инфарктом миокарда (ИМ) и 30 практически здоровых пациентов того же возраста и пола. Выполнялась эхокардиография и определения циркулирующих уровней ММП-3, ММП-9 и NT-pro-BNP в первые, двадцать первые и шестидесятые сутки после возникновения острого Q-ИМ. Анализ полученных данных показал, что в первые сутки инфаркта миокарда определяющая роль в модуляции острых изменений внутрисердечной гемодинамики принадлежит NT-pro-BNP, значение которого уменьшается к 60-м суткам развития заболевания. На 21 и 60 сутки после формирования инфаркта миокарда концентрации циркулирующих ММП-3 и ММП-9 демонстрировали корреляционную взаимосвязь с контрактильными индексами и показателями, характеризующими отрицательные изменения геометрии полости ЛЖ. Уровень ММП-3 ассоциируется с основными показателями кардиального ремоделирования в течение всего острого и раннего постинфарктного периодов.

Summary. 85 patients after Q-wave myocardial infarction (MI) and 30 healthy volunteers were observed. Contemporary Echo and measurement of circulating levels such as biomarkers MMP-3, MMP-9 and NT-proBNP were detected on 1, 21 and 60 day after MI. Analysis of obtained outcomes has shown that NT-proBNP has determinant role in acute changes of cardiac hemodynamics on 1st day after MI. Value of NT-proBNP diminishes to 60 day of observation period. On both 21 and 60 day after MI, concentration of both MMP-3 and MMP-9 demonstrated interrelation with contractility and cytoarchitectonic indices of LV. MMP-3 level is associated with basic indices of cardiac remodeling in patients with Q-wave MI during acute and early post-infarction period.

Інтенсивність процесів кардіального ремоделювання у пацієнтів у гострий і ранній післяінфарктні періоди визначають як величину індивідуального кардіоваскулярного ризику загальної і раптової смерті, виникнення вперше виявленої серцевої недостатності (СН) [3].

Важливу роль у процесах кардіального ремоделювання відіграють стромелізینی, які реалізують свою активність щодо широкого спектра компонентів позаклітинного матриксу, зокрема протеогліканів, ламініну, фібронектину, вітронектину й деяких типів колагенів [2]. В експериментальних та клінічних дослідженнях було встановлено, що деякі матриксні металопротеїнази (ММП), а саме ММП-3, ММП-9, сприяють деградації широкого кола субстратів (желатин I, III, IV і V типів, а також колаген III, IV, IX і X типів), беруть безпосередню участь у репозиції позаклітинного каркаса серця в гострий і післяінфарктний періоди [1]. У клінічних дослідженнях підвищені рівні ММП-3 і ММП-9 тісно корелювали з післяінфарктною нейрогуморальною активацією, показниками загальної та кардіоваскулярної смерті, у тому числі внаслідок гострої СН і розриву стінки міокарда лівого шлуночка (ЛШ) [4]. Разом з тим, паралельні фазові зміни ММП-3, ММП-9 і N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-pro-НУП) як індикатори кардіального ремоделювання ЛШ в гострий і ранній післяінфарктний періоди раніше не аналізувалися.

Метою дослідження було вивчення ролі циркулюючих ММП-3 і ММП-9 як індикаторів кардіального ремоделювання у пацієнтів з Q-інфарктом міокарда в гострому і ранньому післяінфарктному періодах.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження було включено 85 хворих обох статей з документованим Q-інфарктом міокарда (ІМ) та 30 практично здорових пацієнтів того ж віку й статі. Характеристика пацієнтів, включених у дослідження, наведена в таблиці 1.

Діагноз Q-інфаркт міокарда був документований відповідно до діагностичних критеріїв [5]. Критеріями включення були документований Q-ІМ I типу (ЕКГ ознаки, біологічні маркери) в перші 72 години після виникнення, вік старше 18 років, синусовий ритм, підписана інформована згода про участь у дослідженні.

Як критерії виключення використовувалися неконтрольована артеріальна гіпертензія (АГ), СН III-IV ФК, ФВ ЛШ менше 39%, тяжкі захворювання печінки й нирок, онкологічні захворювання, симптоматичні АГ, індекс маси тіла більше 30 кг/м² і менше 15 кг/м², перенесений

інфаркт міокарда протягом 30 діб до включення в дослідження, перенесений геморагічний мозковий інсульт, рівень креатиніну плазми крові більше 440 мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації менше 35 мл/хв/м², рівень С-реактивного протеїну понад 10 мг/дл.

Після підписання інформованої згоди всім пацієнтам проведено загальноклінічне дослідження, ехокардіографію, доплерографію транскриального кровотоку й взято зразки крові в день встановлення діагнозу гострий Q-інфаркт міокарда, а також на 21-шу й 60-ту добу. Оцінка кардіогемодинаміки здійснювалася за допомогою ехокардіографії за загальноприйнятим методом згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства (ASE) на апараті Vivid 3 expert (General Electric, США). Кінцево-діастолічний (КДО) і кінцево-систолічний (КСО) об'єми ЛШ вимірювалися планіметричним модифікованим методом Сімсона. Оцінювалися такі показники центральної гемодинаміки: ударний об'єм ЛШ (УО), фракція викиду (ФВ) ЛШ, максимальна швидкість раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е), максимальна швидкість пізнього діастолічного наповнення ЛШ (А), кінцево-діастолічний тиск у порожнині ЛШ (КДД ЛШ), кінцево-діастолічний об'єм лівого передсердя (КДО ЛП), кінцево-систолічний об'єм лівого передсердя (КСВ ЛП), фракція викиду лівого передсердя (ФВ ЛП), товщина міжшлуночкової перегородки в систолу (ТсМШП) і діастолу (ТдМШП), товщина задньої стінки ЛШ в систолу (ТсЗСЛШ) і діастолу (ТдЗСЛШ), позовжній розмір ЛШ від основи мітрального клапана до верхівки ЛШ в систолу (Ls) і діастолу (Ld), розміри ЛШ відповідно до його короткої осі в систолу (Rs) і діастолу (Rd). На основі отриманих даних розраховували доплерографічний індекс (ДІ), індекс діастолічної сферичності (ICd); індекс систолічної сферичності (ICs); індекс відносної товщини стінки ЛШ; індекс міокардіального стресу (МС) ЛШ.

Для всіх пацієнтів з документованим ІМ був розрахований прогностичний індекс GRACE відповідно до діючих угод при надходженні до стаціонару, а також на 21-шу й 60-ту добу після перенесеного ІМ.

Вміст ММП-3, ММП-9, NT-pro-НУП вимірювали за допомогою ELISA з використанням наборів R&D Systems і Roche Diagnostics відповідно. Найменші концентрації для останніх визначалися як 2σ вище нульової позначки і становили 0,02 нг/мл, 0,14 нг/мл і 0,10 пмоль/л відповідно. Перехресних реакцій між ізоформами ММП не було. Статистичну обробку ре-

зультатів проводили з використанням пакету статистичних програм «Statistica 6.0». Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлкі. Для кожної з безперервних величин, залежно від їх типу розподілу, визначали або середню (M) і стандартне відхилення

(σ), або медіану й квартилі розподілу. При проведенні парних порівнянь рівнів показників всередині груп у першу добу й наступні (21-шу і 60-ту) доби застосовували парний критерій Віл-коксона. Для аналізу таблиць спряженості 2×2 застосовували двобічний точний критерій Фішера.

Таблиця 1

Загальна характеристика пацієнтів, які взяли участь у дослідженні

Характеристики	n	%
Всього хворих	85	100
Вік, роки	56,89±9,29	
Чоловіча стать	47	55,3%
Локалізація некрозу		
Передня стінка ЛШ	56	65,9%
Бічна стінка ЛШ	41	48,2%
Верхівка ЛШ	6	7%
Задня стінка ЛШ	38	44,7%
Базальні відділи ЛШ	8	9,4%
Анамнестичні дані		
ІМ в анамнезі	15	17,6%
Стенокардія напруги в анамнезі	18	21,2
Хронічна СН I-II ФК NYHA	4	4,7%
Цукровий діабет	8	9,4%
АГ	52	61,2%
Гіперліпідемія	28	32,9%
Схильність до паління	14	16,4%
Обтяжений сімейний анамнез з раннього виникнення ІХС	6	7,1%
Фактори ризику виникнення несприятливих подій		
GRACE індекс	113±27	
Клас гострої СН вище I (по Killip)	12	14,1%
Вентрикулярна (стійка та нестійка) тахікардія	10	11,8%
Реваскуляризаційні процедури		
ТЛТ	54	63,5%
Ургентна перкутантна ангіопластика	16	18,8%
Стентування (металевий стент)	9	10,6%
Медикаментозна терапія		
Ацетилсаліцилова кислота	82	96,4%
Клопідогрель	76	89,4%
Статини	71	83,5%
Бета-адреноблокатори	68	80%
ІАПФ/АРА	77	90,6%
Метформін	6	7,1%
Інсулін	2	2,4%

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих результатів показав, що рівень системного артеріального тиску у пацієнтів з ІМ перевищував такий у здорових осіб, досягаючи достовірних відмінностей у першу й

21-шу добу захворювання (табл. 2). У когорті хворих з ІМ величина ЧСС достовірно знижувалася порівняно з референтними значеннями на 21-шу і 60-ту добу спостереження. Отримані дані є наслідком превалювання в групі спостереження

пацієнтів з АГ (61,2%), а також широким використанням бета-адреноблокаторів (80%), що дають негативний хронотропний ефект. Разом з тим, починаючи з першої доби після формування зони некрозу, у пацієнтів спостерігалися ознаки ранньої післяінфарктної дилатації порожнини ЛШ у поєднанні з достовірним зниженням глобальної величини ФВ ЛШ на тлі відносно стабільного УО ЛШ. При цьому середні значення КДД ЛШ в першу добу після виникнення ІМ достовірно зростали, досягаючи максимальних величин до 21-ї доби, а потім виявляли тенденцію до певного зниження. Динаміка об'ємних характеристик порожнини ЛП була близька до такої у ЛШ. Разом з тим, формування дилатації

порожнини ЛП і прогресуюча втрата її контрактильних якостей тісно асоціювалися із збільшенням ДІ. Зазначені зміни свідчать про поступову втрату систолічної функції ЛП на тлі підвищення КДД ЛШ і сферичної трансформації порожнини ЛШ, що негативно відбилося на динаміці 2Н/D і МС. Отримані дані свідчать про зниження величини 2Н/D, що досягає найменших значень до 60 доби після виникнення захворювання. Навпаки, достовірне підвищення МС відзначалося вже в першу добу гострого ІМ, а протягом наступних двох місяців середні значення цього параметра виявляли лише тенденцію до збільшення.

Таблиця 2

Основні кардіогемодинамічні характеристики у пацієнтів у гострий і післяінфарктний періоди порівняно зі здоровими особами (M±m)

Показники	Здорові особи (n=30)	Хворі на ІМ (n=85)			
		1 доба	21 доба	60 доба	
		2	3	4	
АД сист., мм рт.ст.	125,3±4,94	138,3±5,11; P ₁₋₂ <0,05	133,4±3,90; P ₁₋₃ <0,05	130,6±4,27	
АД диаст., мм рт.ст.	73,6±3,10	85,9±4,25	79,5±4,08	77,3±4,19	
ЧСС, уд в 1 хв.	68,7±5,12	78,8±4,77	62,2±3,15 P ₂₋₃ <0,05	61,5±4,80 P ₂₋₄ <0,05	
КДО ЛШ, мл	126,80±3,88	156,95±4,17 P ₁₋₂ <0,01	160,30±5,39; P ₁₋₃ <0,001	161,52±4,17; P ₁₋₄ <0,001; P ₂₋₄ <0,05	
КСО ЛШ, мл	47,30±4,21	80,15±3,22 P ₁₋₂ <0,001	88,40±2,70; P ₁₋₃ <0,001; P ₂₋₃ <0,05	89,95±2,80; P ₁₋₄ <0,001; P ₂₋₄ <0,05	
УО, мл	79,50±4,10	76,80±3,75	72,26±3,61	71,57±3,54; P ₁₋₄ <0,05;	
ФВ ЛШ, %	62,70±3,52	48,90±2,90 P ₁₋₂ <0,001	45,10±2,80; P ₁₋₃ <0,001	44,30±2,60; P ₁₋₄ <0,001	
КДД ЛШ, мм рт.ст.	6,31±1,17	12,43±0,90 P ₁₋₂ <0,001	14,93±0,74; P ₁₋₃ <0,001; P ₂₋₃ <0,001	12,50±0,82; P ₁₋₄ <0,001	
КДО ЛП, мл	37,20±2,20	64,90±2,71 P ₁₋₂ <0,001	66,50±2,90 P ₁₋₃ <0,001	67,90±3,68; P ₁₋₄ <0,001; P ₂₋₄ <0,001	
КСО ЛП, мл	14,90±1,77	32,67±2,58 P ₁₋₂ <0,001	34,20±2,51 P ₁₋₃ <0,001	35,15±2,21; P ₁₋₄ <0,001	
ФВ ЛП, %	59,9±1,90	56,60±1,95 P ₁₋₂ <0,02	48,57±2,10 P ₁₋₃ <0,01; P ₂₋₃ <0,05	48,20±2,00; P ₁₋₄ <0,001; P ₂₋₄ <0,02	
ДІ, од.	1,27±0,12	0,746±0,052 P ₁₋₂ <0,001	1,12±0,094; P ₁₋₃ <0,001; P ₂₋₃ <0,001	1,17±0,10; P ₁₋₄ <0,001; P ₂₋₄ <0,001	
2Н/D, од.	0,41±0,040	0,31±0,070	0,29±0,050; P ₁₋₃ <0,01	0,28±0,060 P ₃ <0,01; P ₁₋₄ <0,05	
МС, од.	86,20±15,66	196,50±44,90 P ₁₋₂ <0,001	215,60±50,10 P ₁₋₃ <0,001	253,80±49,20; P ₁₋₄ <0,001	

Як видно з отриманих даних (табл. 3), рівень ММП-3 прогресивно зростає більше ніж у 2,4 разу порівняно зі здоровими особами вже в першу добу після виникнення гострого Q-ІМ, досягаючи максимальних значень до 21-ї доби захворювання, а потім повільно знижується, залишаючись на надмірному рівні в ранньому післяінфарктному періоді. Концентрація циркулюючої ММП-9 також достовірно зростала до перших трьох тижнів гострого ІМ, а потім проявляла чітку тенденцію до регресії, зберігаючись на достовірно більш високому рівні порівняно зі здоровими особами до 60-ї доби захворювання.

При цьому достовірних відмінностей між змістом ММП-9 в першу й 21-шу добу гострого Q-ІМ отримано не було. Привертає увагу той факт, що концентрація NT-pro-НУП виявлялася достовірно вищою порівняно з контрольними значеннями в першу добу ІМ, зберігаючи тенденцію до прогресивного збільшення до 21-ї доби захворювання. У подальшому відзначалося статистично значуще зниження плазмової концентрації NT-pro-НУП протягом усього післяінфарктного періоду, проте абсолютні значення останнього достовірно перевищували такі у здорових осіб.

Таблиця 3

Вміст біологічних маркерів у пацієнтів у гострій і післяінфарктній періоди порівняно зі здоровими (M±m)

Показники	Здорові особи (n=30)	Хворі на ІМ (n=85)		
		1 доба	21 доба	60 доба
	1	2	3	4
ММП-3, нг/мл	3,1±0,44	7,6±2,20; P ₁₋₂ <0,01	12,3±2,80; P ₁₋₃ <0,001; P ₂₋₃ <0,01	8,9±2,50; P ₁₋₄ <0,001; P ₃₋₄ <0,05
ММП-9, нг/мл	7,2±1,10	16,7±5,10; P ₁₋₂ <0,001	20,9±4,80; P ₁₋₃ <0,001	12,2±3,60; P ₁₋₄ <0,05
NT-pro-НУП, пмоль/л	77±25	315±180; P ₁₋₂ <0,001	826±204; P ₁₋₃ <0,001; P ₂₋₃ <0,01	470±103; P ₁₋₄ <0,001; P ₃₋₄ <0,01

Таким чином, у перші три тижні після виникнення гострого Q-ІМ всі вивчені біологічні маркери біомеханічного стресу визначалися в зростаючих концентраціях у крові обстежених хворих, виявляючи виразну тенденцію до реверсії до результату раннього післяінфарктного періоду. При цьому циркулюючі рівні ММП-3, ММП-9 і NT-pro-НУП до 60 діб не відновлювалися і достовірно відрізнялися від таких, що були отримані в першу добу розвитку захворювання (табл. 4).

При проведенні покрокового регресійного аналізу виявилось, що між вмістом біологічних маркерів біомеханічного стресу, показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки й просторової конфігурації порожнини ЛШ і ЛП є тісний взаємозв'язок. Привертає увагу той факт, що в першу добу гострого ІМ концентрація NT-pro-НУП виявляла найбільш виразний взаємозв'язок з показниками кардіогемодинаміки. Навпаки, на 21-шу й 60-ту добу розвитку захворювання саме рівні ММП-3 і ММП-9 відповідно демонстрували найбільш виражений взаємозв'язок як з контрактильними індексами, так і з показниками, що характеризують негативні зміни геометрії порожнини ЛШ.

Таким чином, отримані в нашому дослідженні дані свідчать про існування тісного взаємозв'язку між біологічними маркерами біомеханічного стресу (ММП-3, ММП-9 і NT-pro-НУП) у пацієнтів з ІМ в гострій і післяінфарктній період. Разом з тим, у першу добу розвитку захворювання визначальна роль у модуляції гострих змін внутрішньосерцевої гемодинаміки належить NT-pro-НУП, значення якого зменшується до 60-ї доби періоду спостереження. Фазові зміни концентрацій ММП-3 і ММП-9 дозволяють використовувати їх як індикатори ранньої післяінфарктної дилатації ЛШ, зниження систолічної функції ЛШ і ЛП, підвищення «жорсткості» стінки міокарда й порушення його пасивно-еластичних якостей. При цьому в перші три тижні гострого ІМ рівень циркулюючого стромелізіна-1 (ММП-3) більшою мірою зіставляється вираженістю післяінфарктної дилатації, у той час як концентрація ММП-9, ймовірно, частіше відображає обсяг зони інфарціювання і його вплив на пасивно-еластичні якості міокардіальної стінки. Подібні результати були отримані й іншими дослідниками, однак зіставлення фазових змін трьох основних біомаркерів біомеханічного стресу ними проведені не були [3,6].

Незважаючи на це, деякі дослідники висловлювали припущення про те, що спільне використання двох і більше маркерів біомеханічного стресу, включаючи ММП-3/ММП-9 і NT-pro-НУП, можуть підвищити надійність оцінки вираженості кардіального ремоделювання в перші три тижні після виникнення документованого некрозу міокарда [4]. З нашої точки

зору, найбільш реальним кандидатом для оцінки двомісячного індивідуального кардіоваскулярного ризику у пацієнтів, які перенесли Q-ІМ, може бути саме ММП-3. Її концентрація зберігає свою асоціацію з основними показниками кардіального ремоделювання протягом усього гострого та раннього післяінфарктного періодів.

Таблиця 4

Взаємозв'язок між вмістом біологічних маркерів і показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки

Показники	Характеристики					
	ММП-3		ММП-9		NT-pro-НУП	
	г	Р	г	Р	г	Р
1-а доба гострого ІМ						
КДО ЛШ	0,38	<0,05	0,30	<0,05	0,50	<0,05
КСО ЛШ	0,40	<0,01	0,38	<0,05	0,58	<0,01
ФВ ЛШ	-0,42	<0,01	-0,44	<0,02	-0,44	<0,01
КДД ЛШ	0,40	<0,05	0,40	<0,001	0,42	<0,05
ФВ ЛП	0,42	<0,05	0,43	<0,05	0,54	<0,05
ДІ	-0,26	<0,05	-0,22	<0,05	-0,23	<0,05
2Н/D	0,24	<0,01	0,20	<0,05	0,22	<0,01
МС	0,58	<0,001	0,56	<0,01	0,54	<0,001
21-а доба гострого ІМ						
КДО ЛШ	0,48	<0,05	0,32	<0,05	0,42	<0,05
КСО ЛШ	0,52	<0,05	0,40	<0,01	0,46	<0,05
ФВ ЛШ	-0,48	<0,001	-0,44	<0,01	-0,42	<0,05
КДД ЛШ	0,44	<0,05	0,38	<0,05	0,36	<0,01
ФВ ЛП	0,56	<0,05	0,44	<0,05	0,50	<0,05
ДІ	0,36	<0,05	0,26	<0,05	0,22	<0,01
2Н/D	0,26	<0,001	0,20	<0,05	0,22	<0,05
МС	0,60	<0,01	0,50	<0,05	0,38	<0,05
60-а доба гострого ІМ						
КДО ЛШ	0,38	<0,05	0,40	<0,01	0,40	<0,05
КСО ЛШ	0,42	<0,001	0,46	<0,001	0,40	<0,05
ФВ ЛШ	-0,40	<0,05	-0,44	<0,01	-0,38	<0,05
ФВ ЛП	0,44	<0,05	0,46	<0,05	0,46	<0,05
КДД ЛШ	0,36	<0,05	0,42	<0,05	0,32	<0,05
ДІ	0,38	<0,05	0,40	<0,05	0,20	<0,05
2Н/D	0,29	<0,05	0,34	<0,05	0,22	<0,05
МС	0,56	<0,05	0,56	<0,05	0,38	<0,05

ВИСНОВКИ

1. Циркулюючі рівні ММП-3, ММП-9 і NT-pro-НУП в перші 3 тижні після виникнення гострого Q-ІМ визначалися в зростаючих концентраціях у крові обстежених хворих, виявляючи виразну тенденцію реверсії до результату ран-

нього післяінфарктного періоду, не досягаючи референтних значень.

2. У першу добу інфаркту міокарда визначальна роль у модуляції гострих змін внутрішньосерцевої гемодинаміки належить NT-pro-

НУП, значення якого зменшується до 60-ї доби розвитку захворювання.

3. На 21-шу і 60-ту добу після формування інфаркту міокарда концентрації циркулюючих ММП-3 і ММП-9 відповідно демонстрували найбільш виражений кореляційний взаємозв'язок з контрактильними індексами та показниками, що характеризують негативні зміни геометрії порожнини ЛШ.

4. Рівень ММП-3 зберігає свій зв'язок з основними показниками кардіального ремоделювання протягом усього гострого та раннього післяінфарктного періоду, що, ймовірно, є підставою для майбутнього використання його як індикатора індивідуального ризику у пацієнтів з Q-ІМ при короткостроковому спостереженні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Differential expression of MMPs and TIMPs in moderate and severe heart failure in a transgenic model / S. Mori, G. Gibson, C.F. McTiernan [et al.] // J. Card. Fail. – 2006. – Vol. 12. – P. 314–325.

2. Increased matrix metalloproteinase-8 and -9 activity in patients with infarct rupture after myocardial infarction / S.W. van den Borne, J.P. Cleutjens, R. Hane-maaijer [et al.] // Cardiovasc. Pathol. – 2009. – Vol. 18. – P. 37–43.

3. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction / H.D. White, R.M. Norris, M.A. Brown [et al.] // Circulation. – 1987. – Vol. 76. – P. 44–51.

4. Matrix metalloproteinase-2 predicts mortality in patients with acute coronary syndrome/ O.S. Dhillon, S.Q. Khan, H.K. Narayan [et al.] // Clin. Science. – 2010. – Vol. 118. – P. 249–257.

5. On behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal Definition of Myocardial Infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, H.D. White // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 2634–2653.

6. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study / D. Kelly, G. Cockerill, L.L. Ng [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 711–718.



УДК 616.43-008.6:616.61-053.81

**Т.О. Перцева,
М.К. Рокутова**

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ОЖИРІННЯ- АСОЦІЙОВАНОЇ НЕФРОПАТІЇ У МОЛОДИХ ПАЦІЄНТІВ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О. Перцева)

Ключові слова: абдомінальне ожиріння, ожиріння-асоційована нефропатія, гломерулярна гіперфільтрація, β_2 -мікроглобулінурія, МАУ, протеїнурія

Key words: abdominal obesity, obesity-associated nephropathy, glomerular hyperfiltration, β_2 -microglobulinuria, MAU, proteinuria

Резюме. В статті описані ранні маркери ренальної дисфункції у лиць молодого віку з абдомінальним ожирінням без сахарного діабета 1-го или 2-го типу в формі гломерулярної гіперфільтрації и β_2 -мікроглобулінурії. Мікроальбумінурія (МАУ), співвідношення МАУ/креатинин мочи и протеїнурія у даній категорії пацієнтів зустрічаються в окремих випадках. Характерними профілями даної групи пацієнтів в залежності від розподілу маркерів раннього ураження нирок являються β_2 -мікроглобулінурія с підвищеною или нормальною СКФ. Крім стандартних діагностических методів виявлення ренальної дисфункції у лиць молодого віку з абдомінальним ожирінням, необхідно також визначати β_2 -мікроглобулінурію. Вищеперечислені факти демонструють необхідність приділяти особливу увагу даній групі пацієнтів як до групи лиць с високим ризиком розвитку серцево-судинних и ниркових ускладнень.

Summary. In the article the early markers of renal dysfunction, such as glomerular hyperfiltration and β_2 -microglobulinuria in young persons with abdominal obesity without diabetes mellitus of 1th or 2th type are described. Microalbuminuria (MAU), ratio of MAU/creatinine of urine and proteinuria in this category of patients occur occasionally. Characteristic profiles of these patients, depending on distribution of markers of early renal dysfunction are β_2 -microglobulinuria with glomerular hyperfiltration or normal GFR. Except the standard diagnostic methods of renal dysfunction in young persons with abdominal obesity, it is also necessary to determine β_2 -microglobulinuria. Facts mentioned demonstrate the necessity of intent attention to this group of patients, as well as to the group of persons with high risk of cardiovascular and kidney complications development.

Ожиріння зустрічається у 25-30% населення і є актуальною проблемою сучасної медицини, соціальне та економічне значення якої визнається наслідками та ускладненнями захворювання. Поряд зі зростанням захворюваності на ожиріння, збільшується кількість пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН), найчастішими причинами якої вважають цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та артеріальну гіпертензію (АГ). Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що ожиріння може сприяти розвитку ХХН незалежно від наявності ЦД 2-го типу та АГ [1,2,11,12,15].

Із 2002 року за ініціативою Національної нефрологічної спілки (NKF-K/DOQI) США та з 2005 року після затвердження 2-м з'їздом нефрологів України в сучасній нефрології вико-

ристовуються такі критерії діагностики та стадії ХХН (рис. 1) [1,11].

Критерії діагностики хронічної хвороби нирок*:

Пацієнт має ХХН, якщо наявний будь-який з таких критеріїв:

1. Пошкодження нирок ≥ 3 міс., що виявлено за структурними або функціональними порушеннями нирок, зі зниженням ШКФ або без неї, та проявляється 1 раз або більше з таких ознак:

- порушення в аналізах крові або сечі;
- порушення, виявлені при візуалізаційних дослідженнях;
- порушення, виявлені при біопсії нирки.

2. ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² протягом > 3 міс., з іншими ознаками пошкодження нирок, наведеними вище, або без них.



Рис. 1. Характеристика стадій хронічної хвороби нирок*

(* Am. J. Kidney Dis., 2002; 39 (2 suppl 1): 818; 2-й з'їзд нефрологів України, 2005)

Характерною гістологічною ознакою ренального ушкодження при ожирінні вважають гломеруломегалію, особливо з фокально-сегментарним гломерулосклерозом, при якому утворюються пошкоджені ділянки, через які може проникати альбумін, внаслідок чого клінічно вияв-

ляється мікроальбумінурія (МАУ), протеїнурія, а також спостерігається прогресування хронічної ниркової недостатності (ХНН) у осіб з ожирінням. Гломеруломегалія у пацієнтів з морбідним ожирінням, навіть до появи МАУ, гістологічно нагадує діабетичну нефропатію на ран-

ніх стадіях. Слід також відзначити, що ожиріння-асоційована гломерулопатія, клінічно й гістологічно встановлена при морбідному ожирінні, виявляється також у осіб з надмірною масою тіла й ожирінням 1-2 ступеня [5,6,14].

Враховуючи перелічені вище факти, для оцінки функціонального стану нирок у осіб молодого віку з абдомінальним ожирінням, перш за все, необхідно визначати ШКФ [1,11].

Визначення концентрації і спектра білків у сечі використовують у діагностиці нефропатій. До діагностично значущих білків відносять: визначення загального білка, альбуміну й β_2 -мікроглобуліну сечі. У літературі наявність МАУ розглядають не тільки, як маркер ураження нирок, але і як незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [3,4]. Необхідно підкреслити, що роботи, в яких розглядається проблема оцінки ранніх маркерів формування ожиріння-асоційованого ураження нирок у хворих з ожирінням, як правило, традиційно присвячені таким високоінформативним показникам, як МАУ та протеїнурія, у той час, як даних стосовно змін екскреції β_2 -мікроглобуліну з сечею при цій нозології недостатньо, а отримані результати досить суперечливі [2-4]. Таким чином, питання патогенезу, діагностики, диференціальної діагностики й прогнозу ураження нирок при абдомінальному ожирінні, на жаль, залишаються маловивченими як з патофізіологічної, так і з клінічної точки зору. Також не визначені фактори ризику розвитку та прогресування ожиріння-асоційованої нефропатії, механізми формування та ранні ознаки ураження нирок при абдомінальному ожирінні.

Мета роботи: охарактеризувати ранні маркери й клінічні ознаки ренальної дисфункції у пацієнтів молодого віку з абдомінальним ожирінням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження включено 49 осіб (30 жінок і 19 чоловіків) молодого віку (ВООЗ відносить до молодого віку осіб від 15 до 45 років; середній вік пацієнтів - $31 \pm 6,4$ року), з ожирінням I-III ст. (згідно з класифікацією IDF, 2005) без ЦД 1-го або 2-го типу.

Критерії виключення: хронічні захворювання нирок (хронічний пілонефрит, хронічний гломерулонефрит та інші), а також пацієнти з некомпенсованими захворюваннями та станами, які могли б зашкодити оцінці ШКФ.

Усім хворим проводили такі дослідження: фізикальне та антропометричне обстеження, розрахунок ШКФ за пробою Реберга-Тарєєва, визначення екскреції за добу альбуміну сечі (альбу-

мінурія, Ал), протеїнурії та β_2 -мікроглобулінурії, співвідношення альбумін сечі/креатинін сечі (Ал/Кр), а також необхідні лабораторні та біохімічні дослідження, електрокардіографічне дослідження. Згідно з існуючими рекомендаціями, дослідження рівня креатиніну сироватки крові, креатиніну сечі й проби Реберга-Тарєєва проводилися в одній лабораторії [1,3,11].

Для оцінки функціонального стану нирок використовували пробу Реберга-Тарєєва без поправки на площу (S) поверхні тіла. Згідно з даними літератури, площа поверхні тіла диспропорційно впливає на розподіл жирової тканини, тому розрахунок ШКФ за пробою Реберга-Тарєєва з поправкою на площу поверхні тіла в осіб з абдомінальним ожирінням призводить до штучного заниження ШКФ і маскуванню наявності гломерулярної гіперфільтрації [10].

Усі пацієнти були розподілені на 5 груп: 1 група (n=49) – всі пацієнти з абдомінальним ожирінням, 2 група (n=19) – чоловіки з абдомінальним ожирінням, 3 група (n=30) – жінки з абдомінальним ожирінням, 4 група (n=25) – всі пацієнти з абдомінальним ожирінням без АГ 1 ступеня, 5 група (n=24) – всі пацієнти з абдомінальним ожирінням та АГ 1 ступеня.

Статистичну обробку матеріалу й результатів досліджень проводили за допомогою ліцензійного пакета прикладних програм «Statistica 6.1, серійний номер AGAR 909 E415822FA» та «Microsoft Excel 7.0» шляхом використання вбудованих у дану програму статистичних функцій непараметричної статистики [Гублер Е.В., Генкин А.А., 1973]. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі даних встановлено, що для більшості пацієнтів групи характерний 1 ступінь ожиріння; практично половина осіб мають АГ 1 ступеня. Слід звернути увагу, що поширеність збільшення показників ОТ, індексу ОТ/ОС, підвищеної маси тіла та площі поверхні тіла у чоловіків виявлена достовірно вище, ніж у жінок (табл. 1).

Необхідно відзначити, що у 4/5 кількості осіб (з них - практично у всіх (95%) чоловіків) з абдомінальним ожирінням незалежно від наявності АГ 1 ступеня, виявили гломерулярну гіперфільтрацію (табл. 2), яка, за даними літератури, характерна для осіб з надлишковою масою тіла й ожирінням [7,12,15]. Ribstein J. et al., 2005, встановили, що підвищення ШКФ спостерігається однаково часто у нормотензивних і гіпертензивних пацієнтів з підвищеною масою тіла [7].

**Основні характеристики групи пацієнтів молодого віку
з абдомінальним ожирінням (Me±m)**

Показник	1 група	2 група	3 група	4 група	5 група
Кількість осіб, %	49 (100%)	19 (39%)	30 (61%)	25 (51%)	24 (49%)
Маса тіла, кг	98±2,8	106±4,9	94,5±2,8*	98±2,8	98±4,8
ОТ, см	105±1,8	110±3,1	102±1,8*	103±1,9	111±3
ОТ/ОС	0,9±0,01	1,1±0,02	0,9±0,01*	0,9±0,02	0,9±0,02
ІМТ, кг/м ²	33,1±0,8	33,8±1,3	32,1±1,1	34,7±1,1	32,2±1,3
S, м ²	2,2±0,03	2,3±0,1	2,1±0,03*	2,2±0,04	2,2±0,06
АГ, 1 ст., %	24 (49%)	10 (20%)	14 (29%)	0	24 (100%)
САТ, мм рт.ст.	130±2,3	140±3,8	128±2,9	120±1,1	150±1,2
ДАТ, мм рт.ст.	82±1,4	86±2	81±1,9	78±1,2	92±0,6

Примітка: * - p<0,05 у порівнянні групи 3 з групою 2

Гломерулярна гіперфільтрація у осіб з ожирінням призводить до підвищення проксимальної канальцевої реабсорбції натрію й води та роз-

витку значної гіперсимпатикотонії, що, в свою чергу, погіршує перебіг АГ, а також посилює ушкодження нирок [8-10,13].

**Основні маркери ожиріння-асоційованої нефропатії пацієнтів молодого віку
з абдомінальним ожирінням (Me±m)**

Показник	1 група	2 група	3 група	4 група	5 група
Кількість осіб, %	49(100%)	19 (39%)	30 (61%)	25 (51%)	24 (49%)
ШКФ, мл/хв.	166,1±7,9	186,8±15,3	156,2±6,2*	166,1±9,8	166,3±12,5
Альбумінурія, мг/д	6,4±2,4	9±4,3	5,9±2,7*	6,7±2	6,3±4,4
Кількість осіб з МАУ, %	6 (13%)	4 (21%)	2 (7%)*	3 (12%)	3 (13%)
Кількість осіб з нормоМАУ, %	7 (14%)	5 (26%)	2 (7%)	3 (12%)	4 (17%)
Кількість осіб з оптим. МАУ, %	36 (73%)	10 (53%)	26 (86%)	19 (76%)	17 (70%)
β2-мг сечі, мг/д	1,1±0,4	2,2±0,7	1,1±0,5	3,4±0,4	1,1±0,7
Кількість осіб з підвищеним β2-мг сечі, %	46 (94%)	18 (95%)	28 (93%)	23 (92%)	23 (96%)
Кількість осіб з підвищеним Ал/Кр сечі, %	8 (16%)	8 (16%)	0*	3 (12%)	5 (21%)

Примітка: * - p<0,05 у порівнянні групи 3 з групою 2

Відзначена незалежна роль гломерулярної гіперфільтрації в розвитку й прогресуванні ХХН, а також у розвитку вторинного фокально-сегментарного гломерулосклерозу, особливо у осіб

з АГ [5-10,14]. При аналізі даних екскреції альбуміну сечі виявлено, що у 1/8 кількості осіб з абдомінальним ожирінням, незалежно від наявності АГ 1 ступеня, спостерігається екскреція

МАУ, однак у чоловіків трохи частіше, ніж у жінок (табл. 2). Практично у ¾ кількості осіб молодого віку з абдомінальним ожирінням спостерігалась оптимальна екскреція альбуміну з сечею. Цікаво також відзначити, що протеїнурії не спостерігалось у жодного пацієнта.

Ribstein J. et al., 2005, встановили, що підвищення екскреції альбуміну сечі спостерігається однаково часто у нормотензивних та гіпертензивних пацієнтів з підвищеною масою тіла [7]. Naumnik B., Mysliwiec M., 2010, відзначили, що МАУ або протеїнурія вважаються першими ознаками ураження нирок при абдомінальному ожирінні, особливо у осіб з АГ, і їх поширеність зростає зі збільшенням кількості складових метаболічного синдрому [12]. Слід звернути увагу, що в цілому по групі тільки у 8 (16%) чоловіків, недостовірно більше з АГ 1 ступеня, спостерігалось збільшення співвідношення альбумін сечі/креатинін сечі (табл. 2). Таким чином, мікро- або макроальбумінурія, а також співвідношення альбумін сечі/креатинін сечі у пацієнтів молодого віку з абдомінальним ожирінням, незалежно від наявності АГ 1 ступеня, зустрічаються тільки в окремих випадках. МАУ і протеїнурія виникають пізніше, можливо, при погіршенні перебігу АГ та розвитку ЦД 2-го типу. Особливої уваги заслуговує факт, що практично у всіх (94%) пацієнтів спостерігалось підвищення β 2-мікроглобуліну сечі незалежно від наявності АГ 1 ступеня (табл. 2). Згідно з літературними даними, вказаний факт може бути зумовлений рядом механізмів, серед яких: надмірна фільтрація β 2-мікроглобуліну через клубочковий фільтр, яка перевищує поріг реабсорбції проксимальних канальців; порушення функціонального стану тубулярного апарату нирок, зумовлене як генералізованою зміною інтраренальної гемодинаміки, так і порушенням кровотоку в навколосанальцевих капілярах за рахунок ангіотензин-1-зумовленого спазму еферентних артеріол. Вищеперелічені патофізіологічні фактори відіграють основну роль у розвитку канальцевих дисфункцій і подальшого інтерстиціального склерозу, які разом з ушкодженням і підвищенням проникності гломерулярного фільтру нефронів визначають формування початкових етапів ожиріння-асоційованої нефропатії [3-6,12,15].

При проведенні кореляційного аналізу є прямий позитивний кореляційний зв'язок між такими показниками, як β 2-мікроглобулінурія й рівні екскреції альбуміну сечі та загального білка сечі ($r=0,6$, $p<0,001$ і $r=0,5$, $p<0,001$); екскреція альбуміну сечі й рівні загального білка сечі ($r=0,8$, $p<0,001$) [3].

Таким чином, виявлений статистично значущий прямо пропорційний взаємозв'язок між рівнем β 2-мікроглобулінурії, альбумінурії та протеїнурії у осіб молодого віку з абдомінальним ожирінням дозволяє використовувати показник β 2-мікроглобулінурії як маркер раннього ураження нирок при абдомінальному ожирінні.

Цікаво відзначити прямий позитивний кореляційний зв'язок між такими показниками, як ШКФ і рівень показників добової екскреції альбуміну сечі ($r=0,6$, $p<0,001$) і β 2-мікроглобулінурії ($r=0,5$, $p<0,001$) у осіб молодого віку з абдомінальним ожирінням незалежно від статі та наявності АГ 1 ступеня. Таким чином, у осіб молодого віку з абдомінальним ожирінням та гломерулярною гіперфільтрацією спостерігається збільшення екскреції діагностично значущих білків сечі, що, можливо, зумовлено підвищенням проникності гломерулярного фільтру нефронів.

Необхідно підкреслити, що наявність β 2-мікроглобулінурії з підвищеною або нормальною ШКФ є найбільш характерними профілями залежно від типу розподілу маркерів раннього ураження нирок пацієнтів молодого віку з абдомінальним ожирінням незалежно від наявності АГ 1 ступеня (рис. 2).



Рис. 2. Профіль групи пацієнтів молодого віку з абдомінальним ожирінням залежно від розподілу маркерів раннього ураження нирок

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів молодого віку з абдомінальним ожирінням без цукрового діабету 1-го або 2-го типу гломерулярну гіперфільтрацію та β 2- мікро-

глобулінурию слід вважати поширеними маркерами раннього ураження нирок.

2. Виявлення мікроальбумінурії та підвищення співвідношення альбумін сечі/креатинін сечі відзначається в окремих випадках у осіб молодого віку з абдомінальним ожирінням.

3. Наявність β 2-мікроглобулінурії з підвищеною або нормальною ШКФ є найбільш характерними профілями пацієнтів молодого віку з абдомінальним ожирінням залежно від розподілу маркерів раннього ураження нирок.

4. Визначення разом з мікроальбумінурією, співвідношенням альбумін сечі/креатинін сечі та

протеїнурією рівня β 2-мікроглобулінурії дозволяє комплексно оцінити не лише міру порушення селективності гломерулярного фільтру, але й вираженість залучення до патологічного процесу тубулярного апарату нирок при абдомінальному ожирінні, що дозволить виявити ступінь ураження нирок на доклінічному етапі.

5. Перелічені вище факти демонструють необхідність пильної уваги до групи пацієнтів молодого віку з абдомінальним ожирінням та початковими проявами хронічної хвороби нирок як до групи пацієнтів з великим ризиком розвитку серцево-судинних та ниркових ускладнень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Шилов Е.Н. Хроническая болезнь почек / Е.Н. Шилов, В.В. Фомин, М. Ю. Швецов // *Терапевт. архив.* – 2007. – №6. – С. 75-80.
2. Adverse renal consequences of obesity / A. Karen, A. Griffin, H. Kramer [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2008. – Vol. 294. – P. 685-696.
3. Analysis of urinary albumin, transferrin, N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and beta-2-microglobulin in patients with impaired glucose tolerance / N. Hiratsuka, K. Shiba, K. Nishida [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 1998. – N12. – P. 351–355.
4. Branten A. J. Influence of albumin infusion on the urinary excretion of beta-2-microglobulin in patients with proteinuria / A.J. Branten, J.F. Wetzels // *Nephron.* – 1999. – Vol. 81. – P. 329–333.
5. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis / M. Praga, E. Hernandez, E. Morales [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – N 16. – P. 1790–1798.
6. Early histological changes in the kidney of people with morbid obesity / D.S. Goumenos, B. Kawar, M.El. Nahas [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24, N 12. – P. 3732–3738.
7. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index / J. Ribstein, J. C. Verhave, P. Fesler [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 46. – P. 233-241.
8. Glomerular hyperfiltration: a new marker of metabolic risk / M. Tomaszewski, F.J. Charchar, C. Maric [et al.] // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 71. – P. 816-821.
9. Jeffrey L. Obesity-Related Hypertension and Other Renal issues / L. Jeffrey, M. Martin // *J. Lancaster General Hospital.* – 2010. – Vol.5, N 1. – P. 14-15.
10. Levey A.S. Obesity, Glomerular Hyperfiltration, and the Surface Area Correction / A.S. Levey, M. Kramer // *Am. J. Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 56. – P. 2.
11. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease / *Am. J. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 49, Suppl 2. – P. 1–180.
12. Naumnik B. Renal consequences of obesity / B. Naumnik, M. Mysliwiec // *Med. Sci. Monit.* – 2010. – Vol. 16, N 8. – P. 163-170.
13. Obesity-induced glomerular hyperfiltration: its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption / A. Chagnac, M. Herman, B. Zingerman [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – N 23. – P. 3946–3952.
14. Praga M. Obesity, proteinuria and progression of renal failure / M. Praga, E. Morales // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2006. – N 15. – P. 481–486.
15. Renal Risks of Obesity / J.S. Sandhu, M. Singla, A. Ahuja [et al.] // *JIACM.* – 2004. – Vol. 5, N 4. – P. 335-338.



УДК 616.13 – 004.6 – 085 – 092.11

О.О. Ханюков

**ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО
МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ НА
ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ З
МУЛЬТИФОКАЛЬНИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»
кафедра госпітальної терапії № 2
(зав. – академік НАМН України, проф. Г.В. Дзяк)

Ключові слова: хронічна ішемічна хвороба серця, атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок, медикаментозне лікування, якість життя

Key words: chronic ischemic heart disease, peripheral arterial disease, medicinal treatment, quality of life

Резюме. Цель исследования – оценить влияние комплексного медикаментозного лечения на качество жизни больных с мультифокальным атеросклерозом (хронической ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей). 100 включенным в исследование пациентам с хронической ишемической болезнью сердца (стенокардия напряжения II-III функционального класса) и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (IIb стадия по классификации Покровского) проводили анкетирование (с использованием опросника для пациентов, страдающих атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей), стандартное общеклиническое обследование, лабораторные (общий анализ крови и мочи, липидный, печеночный, почечный комплексы, коагулограмма, глюкоза крови) и инструментальные (электрокардиография, эхокардиография) исследования, а также определяли дистанцию «безболезной» ходьбы. Включенным в исследование пациентам было рекомендовано комплексное медикаментозное лечение: комбинированная антитромбоцитарная терапия (аспирин – 75 мг в сутки + клопидогрель (Тромбонет®) – 75 мг в сутки), бета-адреноблокатор (бисопролол (Бисопрол®) – 5 – 10 мг в сутки в зависимости от исходного уровня частоты сердечных сокращений), ингибитор АПФ (рамиприл или периндоприл – 5 – 10 мг в сутки в зависимости от исходного уровня артериального давления) и статин (аторвастатин (Аторвакор®) – 40 мг в сутки). Период наблюдения составил 12 месяцев. Комплексный подход к медикаментозному лечению пациентов с мультифокальным атеросклерозом способствовал улучшению качества жизни больных, увеличению дистанции «безболезной» ходьбы, уменьшению количества и длительности ангинозных атак, уменьшению потребности в короткодействующих нитратах.

Summary. The aim of our study was to estimate the influence of complex medicinal treatment on life quality of patients with multifocal atherosclerosis. 100 persons with chronic ischemic heart disease (stable angina pectoris, II – III functional class) and peripheral artery disease (IIb stage by Pockrovskiy's classification) were included in our investigation. We performed standard clinical investigation, definition of laboratory indices, electrocardiography (ECG), echocardiography, determination of the distance of painless walking. Patients took complex medicinal treatment – combinative antithrombotic therapy (aspirin – 75 mg per day and clopidogrel – 75 mg per day), beta-blocker (bisoprolol – 5-10 mg per day), ACE inhibitor (ramipril or perindopril – 5-10 mg per day) and statin (atorvastatin – 40 mg per day). Observation period was 12 months. Complex medicinal treatment strategy provides improving life quality, increasing of distance of painless walking, diminishing the levels of total cholesterol, low density lipoproteins, triglycerides. Besides, complex therapy was well tolerated by patients – serious adverse effects of treatment were not registered.

Атеросклероз та атеротромбоз є однією з найважливіших проблем сучасної медицини,

перш за все внаслідок їх безперечного лідерства серед причин смертності населення розвинутих

країн [2]. Атеросклероз - це системне захворювання, тому в значній частині випадків ураження не обмежується одним судинним басейном. Згідно з результатами, отриманими в великих міжнародних реєстрах, атеросклеротичне ураження артерій декількох басейнів має приблизно 1/4 кількості пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), 2/5 кількості пацієнтів з цереброваскулярним атеросклерозом та 3/5 кількості хворих з атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок. Слід відзначити, що пацієнти з периферичним атеросклерозом мають дуже високу імовірність ураження коронарних, сонних та церебральних артерій, та, внаслідок цього, високий ризик серцево-судинних ускладнень. У них часто присутні декілька факторів ризику, в тому числі метаболічний синдром та цукровий діабет 2-го типу. На жаль, саме цій групі хворих приділяється найменше уваги [4, 6, 7, 12].

За даними міжнародного дослідження REACH (реєстр клінічних ознак атеросклерозу), пацієнти з клінічними ознаками атеросклеротичного ураження будь-якого судинного басейну (коронарного, церебрального, периферійного) мають більш високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, ніж пацієнти без його клінічних ознак, але з наявністю багатьох факторів ризику. Чим більше уражено судинних басейнів – тим ризик вище [13].

Патогенні механізми атеросклеротичного ураження судин різних басейнів єдині, тому аналогічним є набір основних факторів ризику. У той же час значущість різних факторів ризику не однакова при різних ускладненнях (інфаркт міокарда, інсульт).

У двох великих дослідженнях – INTERHEART (2004) та INTERSTROKE (2010) було показано, що найбільш значущими факторами ризику коронарного атеросклерозу є дисліпідемія та паління, церебрального – артеріальна гіпертензія та паління, а атеросклерозу артерій нижніх кінцівок – цукровий діабет та паління. Слід підкреслити необхідність відмови від паління як найважливішого фактору ризику атеросклерозу будь-якої локалізації [7, 12, 18].

До факторів ризику розвитку першого інфаркту міокарда зараховують (дослідження INTERHEART, наведені в порядку їх значущості) дисліпідемію, паління, цукровий діабет, артеріальну гіпертензію, абдомінальне ожиріння, стрес. Фактори ризику інсульту (INTERSTROKE) – артеріальна гіпертензія, паління, абдомінальне ожиріння, нераціональне харчування, низька фізична активність [4].

Зіставляючи фактори ризику розвитку інсульту та інфаркту важливо відзначити, що дисліпідемія не входить до п'ятірки найбільш значущих факторів ризику інсульту. Але все ж таки отримані позитивні дані щодо попередження інсультів при призначення статинів.

Якість та тривалість життя пацієнтів з різноманітними проявами атеросклерозу (коронарного, цереброваскулярного, периферійного) пов'язані, у першу чергу, з можливими атеротромботичними ускладненнями [23]. Необхідно пам'ятати, що призначення статинів є одним з важливих аспектів ведення хворих з атеросклеротичним ураженням судин будь-якої локалізації. Ефективність статинів у профілактиці серцево-судинних ускладнень безперечно доведена та зумовлена складним механізмом дії, який, крім впливу на показники ліпідного обміну, забезпечує стабілізацію атеросклеротичної бляшки, покращення функції ендотелію, усунення запалення та попередження прогресування атеросклеротичного процесу. Згідно з результатами 5 великих проспективних досліджень (4S, CARE; LIPID, WOSKOPS, TexCAPS/AFCAPS), серцево-судинна смертність при тривалому лікуванні статинами знижується в середньому на 30% [5, 11].

Доведено, що зниження серцево-судинних подій пропорційне зменшенню рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Так при зниженні рівня ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л смертність ІХС зменшується в середньому на 19%, частота нефатальних ІМ – на 26%, інсультів – на 17%. Важливо відзначити, що знижується й загальна смертність – у середньому на 12% [1, 4].

При лікуванні хворих з атеросклерозом будь-якої локалізації слід орієнтуватись не стільки на початковий рівень холестерину, скільки на ризик розвитку подальших серцево-судинних ускладнень. Як правило, хворі з атеросклеротичними ураженнями декількох судинних басейнів належать до категорії дуже високого ризику, тому до них слід застосовувати «агресивну» ліпідознижуючу терапію [5, 10].

Виходячи з сучасних рекомендацій, для пацієнтів з встановленими ССЗ рекомендований цільовий рівень загального ХС < 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л. Для хворих з високим кардіоваскулярним ризиком, до яких належать пацієнти з мультифокальним атеросклерозом, рекомендовано цільовий рівень ХС ЛПНЩ < 1,8 ммоль/л. У хворих з хронічною ІХС та атеросклеротичним ураженням інших судинних басейнів з нормальним рівнем ХС ЛПНЩ

його зниження повинно становити не менше 40-50% від початкового [1, 3, 9, 10, 14, 17, 24, 25].

У дослідженні REACH серцево-судинні ускладнення у пацієнтів з периферійним атеросклерозом через 3 роки спостерігались значно частіше, ніж у пацієнтів з атеросклерозом іншої локалізації. Ця категорія хворих частіше за інших має атеросклеротичні ураження артерій в інших басейнах [13]. Як правило, пацієнти з периферійним атеросклерозом прибувають на первинний огляд до лікарів терапевтів або хірургів. Хворим рідко призначаються антитромбоцитарні препарати, ще рідше статини. Дуже велика кількість випадків невиконання рекомендацій щодо ведення пацієнтів з периферійним атеросклерозом.

Субаналіз дослідження 4S показав, що профілактика статинами зменшує ризик розвитку атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок на 40 – 50%. Результати дослідження HPS продемонстрували, що у пацієнтів з периферійним атеросклерозом, які приймали симвастатин у дозі 40 мг на добу, зменшився ризик серцево-судинних ускладнень на 22% [16]. Згідно з дослідженням REACH, менше ніж половина пацієнтів з периферійним атеросклерозом приймають статини [13].

У теперішній час найбільшу доказову базу щодо ефективності та безпеки статинів у лікуванні атеросклерозу різної локалізації має аторвастатин. Крім того, він значно знижує рівень ХС ЛПНЩ та тригліцеридів. Можливе використання широкого діапазону доз аторвастатину (від 10 до 80 мг на добу), у тому числі у великих випробуваннях була доведена ефективність та безпека максимальної добової дози цього препарату (80 мг) [5, 11].

Аторвастатин першим довів можливість уповільнення прогресування атеросклерозу та регресу атеросклеротичної бляшки щонайменше у двох великих дослідженнях з використанням внутрішньосудинного ультразвукового дослідження (УЗД): REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) та ESTABLISH (Early Statin Treatment in Patient With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event). У дослідженні ESTABLISH аторвастатин у дозі 20мг показав достовірне зменшення об'єму атеросклеротичної бляшки на 13,1% у пацієнтів з ГКС вже через 6 місяців лікування, тоді як у дослідженні ASTEROID (A Study To Evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-

Derived coronary atheroma burden) розувастатин у дозі 40 мг/добу через 2 роки лікування продемонстрував зменшення об'єму атеросклеротичної бляшки всього лише на 6,7% [15, 19, 20, 21].

У нашій країні існує парадоксальна ситуація, пов'язана з гіполіпемічною терапією. При достатньо високому рівні призначення статинів (близько 70% пацієнтам з атеросклерозом різної локалізації) ефективність лікування дуже низька. Тільки близько 20% пацієнтів досягають рівня ХС менше 5 ммоль/л. Зіставлення кількості пацієнтів з ІХС, які потребують лікування статинами, з кількістю препаратів, які продаються в аптечній мережі України, свідчить про те, що ця кількість препаратів, які були продані, могла б забезпечити безперервне лікування лише 2,5 – 3% хворих [8]. Це пояснюється, перш за все, поганою прихильністю пацієнтів до лікування. Препарат після призначення лікарем приймається нерегулярно та недовго, частіше в неефективних дозах. Пацієнти не до кінця розуміють необхідність постійної статинотерапії. Часто хворі перестають приймати лікування з економічних міркувань. Тому одним з головних завдань лікарів повинно бути підвищення рівня інформованості пацієнтів, що покращить і якість, і тривалість їх життя.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу комплексного медикаментозного лікування на якість життя хворих з мультифокальним атеросклерозом (хронічною ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

До дослідження було залучено 100 хворих (76 чоловіків та 24 жінки, середній вік – $60,4 \pm 7,1$ року) з ішемічною хворобою серця (стабільна стенокардія напруги II-III функціонального класу, в 25 пацієнтів в анамнезі інфаркт міокарда) та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок (ІІБ стадія за класифікацією Покровського – виникнення болю в нижніх кінцівках при ходьбі на відстань менше ніж 200 м). 64 пацієнти страждали на есенціальну АГ 1-3-го ступеня тяжкості. 52 хворі були курцями з досвідом (досвід паління становив у середньому $26,2 \pm 9,4$ року). До дослідження не залучались пацієнти, які перенесли в попередні 2 місяці гостре порушення мозкового кровообігу або гострий коронарний синдром, а також хворі з гемодинамічно значущими вадами серця, застійною серцевою недостатністю, некомпенсованим цукровим діабетом, хронічним неспецифічним захворюванням легень, дихальною недостат-

ністю, хронічною нирковою недостатністю, хронічним захворюванням печінки.

Проводились анкетування всіх хворих (з використанням опитувальника для пацієнтів, які страждають на атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок) [22], загальноклінічні, лабораторні (загальний аналіз крові та сечі, ліпідний, печінковий, нирковий комплекси, коагулограма, глюкоза крові) та інструментальні (електрокардіографія, ехокардіографія) дослідження. Також визначали дистанцію «безболісної» ходи.

Залученим до дослідження пацієнтам було рекомендовано комплексне медикаментозне лікування: комбінована антитромбоцитарна терапія (аспірин – 75 мг на добу + клопідогрель (Тромбонет®, виробник фармацевтична компанія Фармак®) – 75 мг на добу), бета-аденоблокатор (бісопролол (Бісопролол®) – від 5 мг до 10 мг на добу залежно від початкового темпу частоти серцевих скорочень), інгібітор АПФ (раміприл або періндоприл – від 5 мг до 10 мг на добу залежно від початкових цифр артеріального тиску) та статин (аторвастатин (Аторвакор®, виробник – фармацевтична компанія Фармак®) – 40 мг на добу).

До залучення до дослідження пацієнти систематично не лікувались.

Всім пацієнтам, які палили, наполегливо рекомендували відмовитись від паління.

Період спостереження становив 12 місяців.

Оцінку ефективності лікування проводили на підставі покращення якості життя пацієнтів,

зменшення кількості та часу тривання нападів стенокардії, зменшення потреби в нітратах, збільшення дистанції «безболісної» ходи, зміни показників ліпідного комплексу, а також суб'єктивних скарг хворого: біль та дискомфорт в області серця, біль та дискомфорт у нижніх кінцівках під час ходи, заміління нижніх кінцівок, загальна слабкість, швидка втомлюваність, емоційна лабільність, порушення сну. Ступінь вираження скарг визначали згідно зі шкалою: 0 – відсутність скарг, 1 – незначне вираження, 2 – помірне вираження, 3 – значне вираження симптомів.

Те, як переноситься призначене лікування, оцінювали таким чином: «відмінно» - побічні ефекти протягом періоду спостереження не виникали; «добре» - виникали побічні ефекти, які не потребували відміни препарату; «незадовільно» - виникали побічні ефекти, які потребували відміни лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Через 12 місяців комплексного медикаментозного лікування у залучених до дослідження пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом спостерігалось значне покращення якості життя – зменшення інтенсивності болю та дискомфорту в області серця, болю та дискомфорту в нижніх кінцівках під час ходи, відчуття заміління нижніх кінцівок, підвищення працездатності, нормалізація сну (рис. 1).

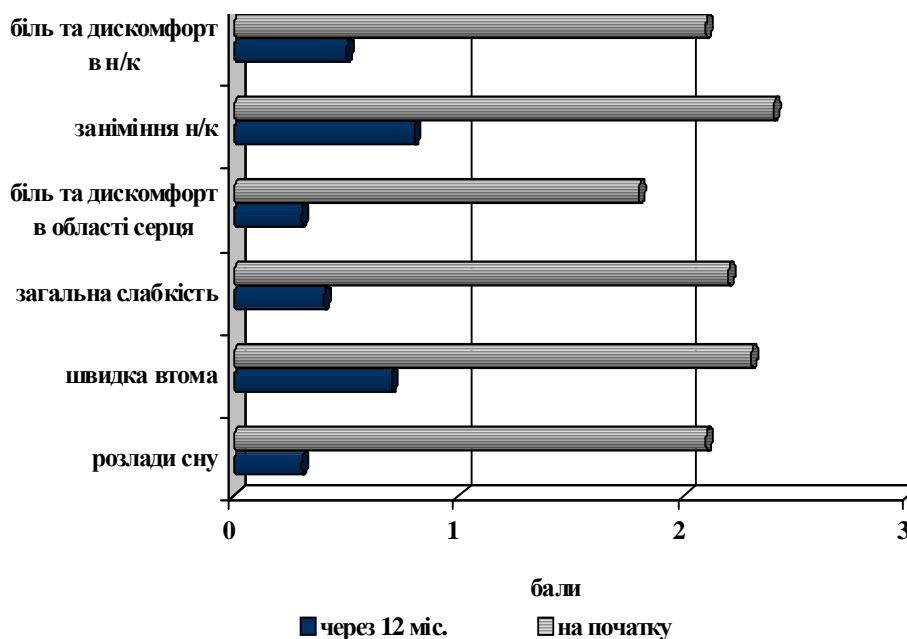


Рис. 1. Динаміка вираження скарг пацієнтів на фоні комплексної медикаментозної терапії

На фоні рекомендованої терапії відзначалось достовірне покращення «якості» ходи, яке оцінювалось за допомогою анкетування хворих з використанням спеціального опитувальника для

пацієнтів, які страждають на атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок, - суттєво збільшилися показники пройденої відстані й швидкості ходи (у балах, рис. 2, рис.3, $p < 0,01$).

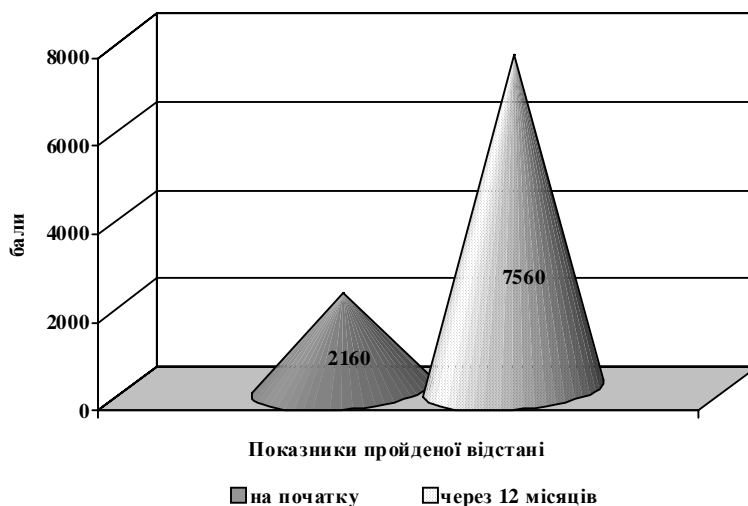


Рис. 2. Динаміка показників пройденої відстані (за даними анкетування, бали, $p < 0,01$)

Наприкінці періоду спостереження зареєстровано достовірне збільшення дистанції «безболісної» ходи (з $128,8 \pm 14,2$ м до $392,9 \pm$

$25,7$ м, $p < 0,01$), зменшення кількості та тривалості нападів стенокардії, зменшення потреби в нітратах (рис. 4).

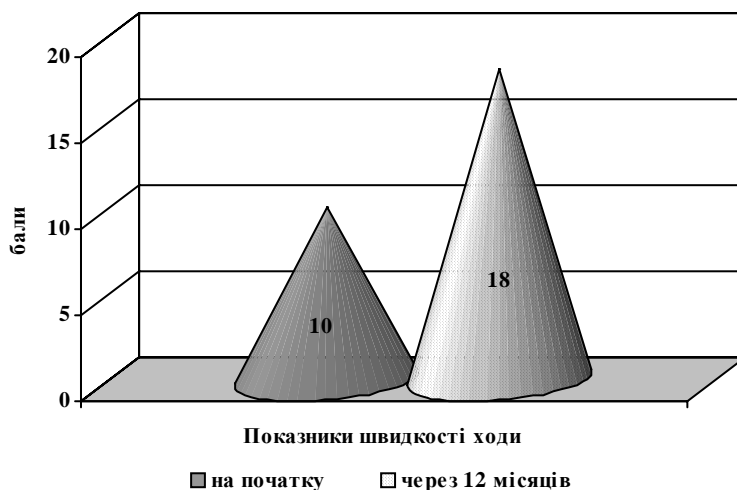


Рис. 3. Динаміка показників швидкості ходи (за даними анкетування, бали, $p < 0,01$)

Через 12 місяців лікування частота серцевих скорочень у хворих, що були залучені до дослідження, достовірно зменшилась (з $85,4 \pm 9,1$ до $61,1 \pm 7,2$, $p < 0,01$).

За час проведення дослідження 24 з 52 пацієнтів, які палять, повністю відмовились від цієї звички, середнє число цигарок, які викурюються

протягом дня, скоротилося з $22,4 \pm 7,5$ до $11,5 \pm 5,1$ штук ($p < 0,05$).

На фоні лікування 58 з 64 (90,6%) хворих, які страждали на артеріальну гіпертензію, досягли цільового рівня АТ.

Комплексне медикаментозне лікування пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом з вико-

ристанням цільових доз аторвастатину (40 мг) призвело до зниження рівнів загального холестерину (ЗХ) крові, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ), індексу атерогенності; була виявлена тенденція до підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) (таб. 1).

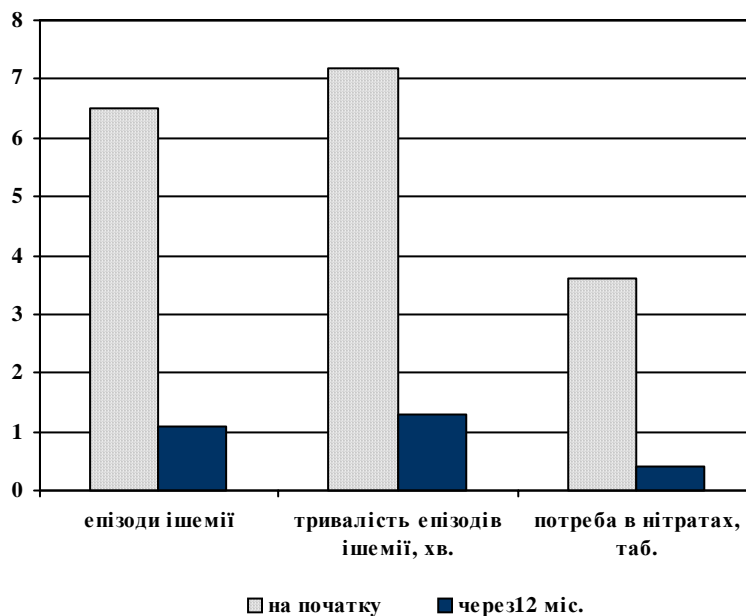


Рис. 4. Епізоди ішемії міокарда, потреба в нітратах у залучених до дослідження пацієнтів

Переносимість хворими рекомендованого лікування оцінювалась як «відмінна» у 94% хворих (побічні ефекти протягом періоду спостереження не виникали) та «добра» у 6% хворих (на по-

чаткових етапах лікування відзначався незначний дискомфорт в епігастральній області, що не призвело до необхідності відміни лікування).

Таблиця 1

Вплив терапії на ліпідний спектр крові (M±m)

Показники	На початку	Через 12 місяців
Загальний холестерин, ммоль/л	$6,28 \pm 0,28$	$4,08 \pm 0,21^*$
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	$3,31 \pm 0,18$	$2,27 \pm 0,14^*$
Тригліцериди, ммоль/л	$2,67 \pm 0,17$	$1,84 \pm 0,15^*$
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	$0,84 \pm 0,11$	$1,01 \pm 0,13$
Індекс атерогенності	$6,47 \pm 0,32$	$3,04 \pm 0,21^*$

Примітка. *статистично достовірні ($p < 0,05$) різниця між початковими показниками та показниками через 12 місяців спостереження

ВИСНОВКИ

1. Комплексне медикаментозне лікування пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом (хронічною ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок) покращує якість життя хворих (достовірно зменшується кількість та тривалість ангінозних атак, знижується потреба в короткодійчих ні-

тратах, збільшується дистанція «безболісної» ходи);

2. Використання цільових доз аторвастатину в комплексному медикаментозному лікуванні пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом (хронічною ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок)

приводить до достовірного зменшення рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів, індексу атерогенності;

3. Комплексний підхід до медикаментозного лікування пацієнтів з мультифокальним атеро-

склерозом (хронічною ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок) добре переноситься пацієнтами та не викликає побічних явищ, які потребують відміни лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Арутюнов Г.П. Научные исследования и реальная практика: как определить цели терапии для пациента с атеросклерозом / Г.П. Арутюнов // Сердце. – 2007. - № 2, приложение. – С. 2-9.
2. Братусь В.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром / В.В. Братусь, В.А.Шумаков, Т.В. Талаева. – К., 2004. – 576 с.
3. Діагностика та лікування хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок, поєднаної з мультифокальним атеросклерозом: метод. рекомендації / за ред. проф. Мішалова В.Г. – К., 2007. – 64 с.
4. Заболевания периферических артерий / под ред. Э.Р. Молера III, М.Р. Джаффа; [пер. с англ.]; под ред. М.В. Писарева). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 224 с.
5. Затеищиков Д.А. Статины: наиболее актуальные вопросы применения / Д.А. Затеищиков // Фарматека. – 2006. - № 3. – С. 118.
6. Мультифокальный атеросклероз: клинко-патогенетические синдромы / В.А. Корнева, Н.В. Долбикова, В.И. Мазуров, В.И. Петровский [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. - № 4. – С. 45 – 53.
7. Лутай М.И. Мультифокальный атеросклероз: польза статинов / М.И. Лутай // Ліки України. – 2011. - № 6. – С. 40 – 44.
8. 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.
9. Лутай М.І. Медикаментозне лікування стабільної стенокардії. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України / М.І. Лутай, А.Ф. Лисенко. – К., 2008. – 62 с.
10. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Ч. 1. Периферические артерии. – М., 2010. – 176 с.
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. Bhatt D. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatient with atherothrombosis / D.L. Bhatt, P.G. Steg, E. Onman // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 180–189.
13. Bhatt D.L. Risk Profile and Undertreatment of Peripheral Arterial Disease – 7,013 Patients from the International REACH Registry / D.L. Bhatt, P.G. Steg // J. Am. College Cardiology. – 2005. – Vol. 45, N 3, Suppl 1. – P. 417 [A and poster presented at the American College of Cardiology Annual Scientific Sessions, Orlando, FL, USA, 6-9 March 2005].
14. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. J. Cardiov. Prevent Rehabil. – 2007. – Vol. 14. – S. 2.
15. Grines C.L. The role of statins in reversing atherosclerosis; what the latest regression studies show / C.L. Grines // J. Inter. Cardiol. – 2006. – Vol. 19. – P. 3 – 9.
16. Hiatt W.R. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication / W.R. Hiatt // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1608–1621.
17. Hirsch A.T. ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) / A.T. Hirsh, Z.J. Haskal, N.R. Hertzler // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 1–192.
18. Hobbs S.D. Smoking cessation strategies with peripheral arterial disease: an evidence-based approach / S.D. Hobbs, A.W. Bradbery // J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2003. – Vol. 26. – P. 341 – 347.
19. Nissen S.E. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTERIOD trial / S.E. Nissen, S. Nichols, I. Sipahi // JAMA – 2006. – Vol. 295. – P. 1556 – 1565.
20. Nissen S.E. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial / S.E. Nissen, E.M. Tuzcu, P. Schoenhagen // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 1071 – 1080.
21. Okazaki S. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome. Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study / S. Okazaki, T. Yokoyama, K. Miyauchi // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1061 – 1068.
22. Regensteiner J.G. Evaluation of walking impairment by questionnaire in patients with peripheral arterial

disease / J.G. Regensteiner, J.F. Steiner // J. Vascular Medicine Biology. – 1990. – Vol. 2. – P. 142 – 152.

23. Smith S.C.Jr. 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 // Circulation. – 2006. – Vol.113. – P. 2363 – 2372.

24. Sugimoto I., Ohta T., Ishibashi H. et al. Conservative treatment for patients with intermittent claudication / I. Sugimoto, T. Ohta, H. Ishibashi // Inter. Angiology. – 2010. – Vol. 29, N 2, Suppl. 1. – P. 55–60.

25. TASC Working Group Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial disease // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2007. – Vol. 33, Suppl. 1.



УДК 616.24–007.272–036.1–08–036.82:615.217.3

**Т.О. Перцева,
Л.І. Конопкіна,
Б.О. Басіна**

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ХОЛІНОЛІТИКА ТРИВАЛОЇ ДІЇ НА ЕТАПАХ ДОВГОТРИВАЛОЇ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О.Перцева)*

Ключові слова: *хронічне
обструктивне захворювання
легень, холінолітик тривалої дії,
медична реабілітація*

Key words: *chronic obstructive
pulmonary disease, long-term
anticholinergic, medical
rehabilitation*

Резюме. *В статті приведені результати довготривалої (в течение 9 месяцев) терапии больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) II и III стадий с включением в программы лечения Спиривы® HandiHaler®. Доказано, что при условиях хорошего комплаенса пациентов комплексное длительное лечение приводит к улучшению клинической симптоматики и вентиляционной функции лёгких, повышения насыщенности кислородом артериальной крови и тканей, а в большинстве случаев – к стабилизации и концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе, хотя и на более высоком уровне, чем у практически здоровых людей. Все изложенное выше улучшает активность больных ХОЗЛ и характеризует высокую эффективность их длительной медицинской реабилитации при применении лечебных программ Спиривы® HandiHaler®.*

Summary. *The article presents results of long-term (9 months) treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of II and III stages with inclusion of Spiriva® HandiHaler® in treatment programs. It is shown that under conditions of good compliance of patients' comprehensive long-term treatment leads to improvement of clinical symptoms and lung ventilation function, increases oxygen saturation of arterial blood, and tissues, and in most cases stabilizes concentration of nitric oxide in exhaled air, although at a higher level than in healthy persons. All mentioned above improves physical activity of patients with COPD and characterizes high efficiency of long-term rehabilitation in application of Spiriva® HandiHaler®.*

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності, оскільки асоціюється

з неухильним зростанням захворюваності, розповсюдженості, інвалідності та смертності [3, 7, 10]. Незважаючи на те, що згідно з чинними

європейськими та національними стандартами для лікування хворих на ХОЗЛ регламентовано застосування найсучасніших лікарських засобів [4, 11], і на сьогодні прийом найновітніших інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) не завжди викликає усунення запальної реакції у нижніх дихальних шляхах пацієнтів, а використання нових генерацій бронходилататорів не завжди призводить до стабільного бронходилататорного ефекту. І дотепер не розроблено однозначних рекомендацій щодо вибору бронходилататорів тієї чи іншої фармакологічної групи згідно з їх вибірково найкращим впливом на клініко-функціональні й лабораторні показники, а вплив різних бронходилататорів при тривалому їх застосуванні на рівень фізичної активності хворих на ХОЗЛ у повсякденному житті (з використанням об'єктивних методів контролю) практично не вивчався.

Усе вищезазначене обґрунтовує необхідність розробки та впровадження методів ефективної довготривалої медичної реабілітації хворих на ХОЗЛ, починаючи з ранніх етапів формування патології.

Метою нашого дослідження було: визначити ефективність та ступінь безпечності застосування тіотропію броміду (Спірива®HandiHaler® «Boehringer Ingelheim Pharma GmbH», Німеччина, «Pfizer International Inc.», США) на етапах довготривалої медичної реабілітації хворих на ХОЗЛ, оцінити вплив препарату на клініко-функціональний статус пацієнтів, ступінь насиченості киснем артеріальної крові й тканин, виразність локального запалення та фізичну активність.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження було включено 14 хворих на ХОЗЛ II та III стадій. Усі хворі дали письмову згоду на проведення дослідження.

Формулювання клінічних діагнозів ХОЗЛ проводилось згідно з рекомендаціями Наказу МОЗ України № 128 від 19 березня 2007 року «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень». У дослідження не включались хворі з тяжкою супутньою патологією інших органів та систем (серцево-судинної, шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхів, органу зору тощо).

Усі хворі до включення у дослідження приймали комбінований препарат Беродуал-Н (по 4–8 інгаляційних доз на добу), до складу якого входять короткодіючий β₂-агоніст (фенотерол) та короткодіючий холінолітик (іпратропіуму бромід), з або без ІГКС згідно зі стадією захворювання (табл. 1), а також сальбутамол (по 200

мкг на прийом) – за потребою. При рандомізації хворих Беродуал-Н був замінений на Спіриву®HandiHaler®.

Таблиця 1

Розподіл обстежених хворих залежно від стадії ХОЗЛ

Стадія ХОЗЛ	Попереднє лікування	Призначене лікування
II (n = 9)	Беродуал-Н®	Спірива®HandiHaler®
III (n = 5)	Беродуал-Н® + Беклазон-Еко	Спірива®HandiHaler® + Беклазон-Еко

На етапі рандомізації один пацієнт був виключений із дослідження у зв'язку з непереносимістю лактулози, котра міститься у порошковому доставочному пристрої HandiHaler® як наповнювач. Непереносимість у хворого проявилась посиленням задишки зразу ж після інгалювання першої дози лікарського засобу. Після відміни препарату стан хворого протягом доби відновився.

Повний 9-місячний курс лікування Спіривою® у дозі 18 мкг один раз на добу пройшли 13 хворих. Протягом дослідження кожен хворий був обстежений 4 рази: до призначення препарату (на візиті 1), а також через 3, 6 та 9 місяців лікування (на візитах 2, 3 та 4 відповідно).

Середній вік обстежених хворих становив 59,2 ± 2,9 року; чоловіків було 12 (92,9 %), жінок – 1 (7,1 %); середня тривалість захворювання становила 13,4 ± 3,9 року. Усі хворі були «активними курцями» у минулому або на теперішній час, індекс «пачка/рік» становив 32,3 ± 3,2.

Ефективність призначеної терапії оцінювалась через 3, 6 та 9 місяців лікування за зміною показників клінічної симптоматики (виразності задишки та кашлю, характеру й кількості мокротиння) та вентиляційної функції легень, показника сатурації кисню (SpO₂), рівня оксиду азоту у повітрі, що видихається (NO_x) – для характеристики ступеня виразності локального запалення, пройденої протягом 6 хвилин дистанції (6-minute walk test – 6MWT) – для характеристики фізичної активності хворих, а також за рівнем комплаєнсу.

Виразність задишки оцінювалась за рекомендованою для хворих на ХОЗЛ шкалою Британської медичної ради (Medical Research Council (MRC)), котра має 5 градацій оцінки ступеня задишки [14]:

1 = я відчуваю задишку тільки при значному фізичному навантаженні;

2 = я задихаюсь, коли швидко йду по рівній місцевості або підіймаюсь на схил;

3 = через задишку я ходжу по рівній місцевості повільніше, ніж люди мого віку, або у мене зупиняється дихання, коли я йду по рівній місцевості у звичному для мене темпі;

4 = я задихаюсь після того, як пройду приблизно 100 м, або після декількох хвилин ходьби по рівній місцевості;

5 = я надто сильно задихаюсь, щоб виходити з дому, або я задихаюсь, коли одягаюсь чи роздягаюсь.

Виразність кашлю оцінювалась за 5-бальною шкалою [8]: 0 балів – кашель відсутній; 1 бал – кашель рідкий, не привертає уваги; 2 бали – кашель частий, але не знижує активності; 3 бали – кашель частий, знижує активність; 4 бали – кашель привертає увагу протягом більшої частини дня.

Характеристики мокротиння (характер та кількість) оцінювались за Савченком В.М. [6].

Оцінка вентиляційної функції легень (з вимірюванням рівня об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) у відсотках до належних величин (% належн.) із урахуванням співвідношення ОФВ₁/форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) за абсолютними значеннями показників (ОФВ₁/ФЖЄЛ)) проводилась методом комп'ютерної спірометрії на апараті Master Screen Body/Diff («Jager», Німеччина) вранці натще. Зворотність бронхообструкції оцінювалась за зміною абсолютного значення ОФВ₁ (мл) після інгалювання 400 мкг сальбутамолу. Аналіз даних спірографічного дослідження проводився згідно з вимогами міжнародних стандартів [11] та рекомендаціями вітчизняних вчених [1].

Оцінка показника SpO₂ (у відсотковій кількості гемоглобіну, насиченого киснем (%)), що характеризує насиченість киснем артеріальної крові та тканин, здійснювалась за допомогою пульсоксиметричного методу з використанням апарату Sat 816 (Bitmos, Німеччина).

Концентрація NO_{ex} визначалась за допомогою портативного NO-аналізатора NIOX MINO[®] (Aerocrine AB, Швеція) перед проведенням спірометричного дослідження під час кожного візиту пацієнта у клініку. Як одиниці вимірювання використовували 1 ppb (part per billion), що означає одну молекулу газу на 10⁹ молекул повітряної суміші, яку видихує пацієнт. Контрольну групу для дослідження концентрації NO_{ex} склали 10 практично здорових осіб аналогічного віку та статі.

Комплаєнс хворих на ХОЗЛ оцінювали за кількістю прийнятих капсул Спіриви[®]HandiHaler[®] за певний проміжок часу відносно до тієї кількості препарату, котра повинна була б бути прийнятою за цей період, та виражали у відсотках. Повним комплаєнсом вважався такий, що знаходився у межах від 80 до 120%, неповним – такий, що знаходився поза цими межами.

Безпечність застосування препарату оцінювали за виникненням у хворих побічних ефектів.

Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у пакетах програм EXCEL-2003 (№ 74017-641-9475201-57075) та STATISTICA 6.0 (№ 31415926535897) [2, 5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На етапах спостереження хворих на ХОЗЛ на тлі прийому Спіриви[®] було відзначено поступове покращення клінічних проявів захворювання. Після завершення повного курсу лікування (через 9 місяців) симптоми покращились досить суттєво порівняно з вихідними даними на візиті 1 (табл. 2).

Таблиця 2

Клінічні показники у хворих на ХОЗЛ до та після лікування холінолітиком пролонгованої дії

Показники	Рівні показників (M ± m)	
	до лікування	після лікування
Задишка (бали)	1,91 ± 0,16	1,00 ± 0,19**
Кашель (бали)	1,27 ± 0,14	0,64 ± 0,15*
Харкотиння (бали)	0,91 ± 0,21	0,36 ± 0,15*

Примітки: * – p < 0,01 для зміни рівня показника; ** – p < 0,001 для зміни рівня показника

Щодо показників вентиляційної функції легень, співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ у всіх обстежених хворих на усіх етапах лікування було нижчим за 0,7, що характеризувало наявність та/або превалювання у них бронхообструктивних змін.

Незважаючи на те, що через 3 місяці лікування Спіривою[®]HandiHaler[®] рівень ОФВ₁ у цілому по групі підвищився усього на 5,4 %, становив 65,4 ± 3,58 % належн. порівняно з 60,0 ± 2,80 % належн. на етапі до прийому

препарату, що за критерієм Стьюдента було недостовірним ($p > 0,05$), втім рівні показника підвищились абсолютно у всіх обстежених, що

за критерієм знаків та критерієм Вілкоксона для двох сполучених сукупностей було суттєвим з високим ступенем достовірності (табл. 3).

Таблиця 3

Зміни рівнів показників у хворих на ХОЗЛ на етапах їх лікування порівняно з вихідними значеннями на візиті 1

Показники	Через 3 місяці лікування – на візиті 2 (кількість хворих (абс./%))			Через 6 місяців лікування – на візиті 3 (кількість хворих (абс./%))			Через 9 місяців лікування – на візиті 4 (кількість хворих (абс./%))		
	підвищення	без змін	зниження	підвищення	без змін	зниження	підвищення	без змін	зниження
ОФВ ₁	13 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (84,6±10,0)	2 (15,4±10,0)	0 (0,0)	12 (92,3±7,4)	1 (7,7±7,4)	0 (0,0)
p	p ₂₋₁ < 0,001			p ₃₋₁ < 0,001			p ₄₋₁ < 0,001		
NOex	6 (46,2±13,8)	2 (15,4±10,0)	5 (38,5±13,5)	10 (76,9±11,7)	0 (0,0)	3 (23,1±11,7)	6 (46,2±13,8)	3 (23,1±11,7)	4 (30,8±12,8)
p	p ₂₋₁ > 0,05 (критерій знаків) p ₂₋₁ < 0,05 (критерій Вілкоксона)			p ₃₋₁ < 0,05			p ₄₋₁ > 0,05 (критерій знаків) p ₄₋₁ < 0,05 (критерій Вілкоксона)		
SpO ₂	6 (46,2±13,8)	7 (53,9±13,8)	0 (0,0)	9 (69,2±12,8)	4 (30,8±12,8)	0 (0,0)	9 (69,2±12,8)	4 (30,8±12,8)	0 (0,0)
p	p ₂₋₁ < 0,01			p ₃₋₁ < 0,01			p ₄₋₁ < 0,01		
6MWT	10 (76,9±11,7)	3 (23,1±11,7)	0 (0,0)	13 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
p	p ₂₋₁ < 0,01			p ₃₋₁ < 0,01			p ₄₋₁ < 0,01		

П р и м і т к и : p – достовірність змін рівнів показників (за критерієм знаків та/або критерієм Вілкоксона); 1, 2, 3, 4 – нумерація візитів хворих

При подальшому спостереженні хворих на етапах їх лікування були виявлені певні індивідуальні коливання значень ОФВ₁.

Так, через 6 місяців лікування з включенням у лікувальні програми Спіриви®HandiHaler® (на візиті 3) у 2 (15,4%) хворих рівні показника знизились до початкових значень, аналогічних тим, що були у них на візиті 1, що було пов'язано з вірусною інфекцією. Проте ще через 3 місяці (на візиті 4) рівні ОФВ₁ у них підвищились порівняно з вихідними даними на візиті 1 на 8,0 та 3,49% відповідно, перевищивши також рівні показника і на візиті 2.

У 1 (7,7%) хворого, незважаючи на те, що рівень ОФВ₁ через 3 місяці лікування (на візиті 2) підвищився більше ніж удвоє, через 6 місяців (на візиті 3) він досить суттєво знизився, хоча й залишався на дещо вищому рівні порівняно з вихідними даними, та через 9 місяців лікування повністю досяг початкового рівня. Індивідуальний аналіз показав, що нестабільність вентиляційної функції у цьому випадку була пов'язана з неповним комплаєнсом хворого, яка становила менше 80% вже після того, як його стан значно покращився через 3 місяці регулярного лікування.

Щодо сатурації кисню, рівень показника SpO₂ до призначення Спіриви®HandiHaler® в цілому по групі становив 97,0 ± 0,42%, що й на цьому етапі характеризувало досить високий рівень насиченості киснем артеріальної крові та тканин обстежених нами хворих на ХОЗЛ II та III стадій. Проте навіть за цих умов через 3 місяці лікування з включенням Спіриви®HandiHaler® (на візиті 2) показник підвищився майже у половини хворих, залишившись практично на тому ж рівні у решти з них (у 46,2 та 53,8% обстежених відповідно), що в цілому характеризувало достовірну значущість змін показника за критерієм знаків та критерієм Вілкоксона. Незважаючи на те, що через 6 місяців лікування (на візиті 3) рівень SpO₂ порівняно з вихідними даними за абсолютною величиною в цілому по групі змінився незначущо (а рівень SpO₂ з фізіологічних основ не може змінюватись на велике значення), становив 97,8 ± 0,42% ($p > 0,05$ за критерієм Стьюдента), за направленістю змін він підвищився ще у більшій кількості хворих, що характеризувало достовірність цих змін (див табл. 3). Через 9 місяців лікування (на візиті 4) показник залишився на тому ж рівні, що й на візиті 3 (97,8 ± 0,42%). Слід зазначити, що за увесь період лікування рівень SpO₂ не знизився у

жодного хворого (табл. 3). Таким чином, простежена нами динаміка рівня показника SpO₂ свідчить про певне посилення насиченості киснем артеріальної крові та тканин хворих на ХОЗЛ при довготривалому лікуванні їх Спіривою®.

За даними кореляційного аналізу, через 3 місяці терапії хворих на ХОЗЛ з включенням у програми лікування Спіриви®HandiHaler® між змінами рівнів ОФВ₁ та SpO₂ зв'язку відзначено не було ($r = 0,020$), проте через 6 та 9 місяців прийому препарату кореляційний зв'язок між змінами цих показників був позитивним середнього ступеня виразності ($r = 0,423$ та $r = 0,474$ відповідно). Це свідчить про позитивний взаємопов'язаний вплив лікарського засобу як на вентиляційну функцію легень хворих на ХОЗЛ, так і на насиченість киснем їх артеріальної крові та тканин за умов довготривалого використання сучасного бронходилататора – холінолітика подовженої дії.

Рівень NOex на візиті 1 в цілому по групі хворих на ХОЗЛ становив $19,6 \pm 2,23$ ppb, що перевищувало рівень у практично здорових осіб ($13,8 \pm 2,50$ ppb) на 42,0 % ($p < 0,05$). Це може відображати наявність великої концентрації NO у дихальних шляхах як за рахунок наявності цієї хімічної сполуки у газовій фазі тютюнового диму (при активному тютюнопалінні пацієнтів), так і через посилення синтезу її з амінокислоти L-аргініну під впливом NO-синтази (найбільш імовірно – макрофагальної). З одного боку, підвищена кількість NO у дихальних шляхах може зумовлювати негативний вплив його на респіраторну систему, оскільки оксиданти інактивують інгібітори протеаз, підвищуючи тим самим активність еластази, котра руйнує елас-

тичний каркас легень [13]. З іншого боку, макрофагальний NO відіграє важливу роль у підтримці місцевого імунного гомеостазу респіраторного тракту, беручи участь у протиінфекційному захисті шляхом посилення внутрішньоклітинного руйнування мікроорганізмів [9]. Гіпоксія ж може призводити до зниження синтезу NO [12]. Аналізуючи літературні дані, можна стверджувати, що для хворих на ХОЗЛ важливим з точки зору фізіологічних потреб є досягнення, з одного боку, певного рівня NO у дихальних шляхах (швидше за все, більш високого, аніж у здорових осіб), а, з другого, – досягнення певної стабільності щодо темпів синтезу цієї сполуки.

Через 3 місяці лікування з включенням у лікувальні програми Спіриви®HandiHaler® (на візиті 2) рівень NOex у цілому по групі хворих змінився незначущо, становив $22,5 \pm 4,21$ ppb ($p > 0,05$ порівняно з вихідними даними). Привернуло увагу те, що динаміка показника була різною: у 2 (15,4 %) хворих показник залишився на початковому рівні, у решти – практично в однаковому відсотку як підвищився (в одному випадку – надто значущо), так і знизився. Таким чином, за критерієм знаків показник змінився недостовірно, хоча за критерієм Вілкоксона він підвищився (табл. 3., рис. 2.).

Через 6 місяців лікування (на візиті 3) рівень NOex підвищився хоча й недостовірно, проте у переважній більшості хворих (рис. 3), становив в цілому по групі $24,0 \pm 3,97$ ppb ($p > 0,05$ порівняно з початковими значеннями), і лише у 3 (23,1 %) пацієнтів за індивідуальними показниками він дещо знизився порівняно з вихідними даними.

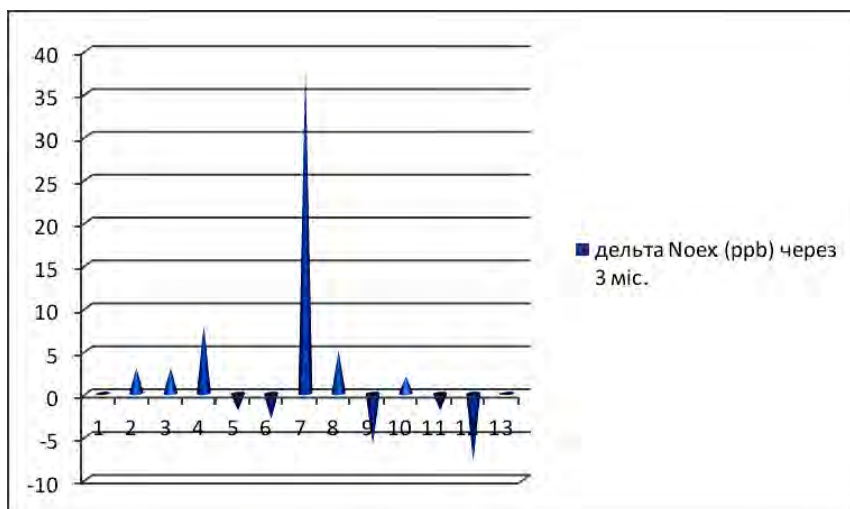


Рис. 2. Динаміка змін рівнів NOex у хворих на ХОЗЛ через 3 місяці лікування з включенням Спіриви® порівняно з вихідними даними

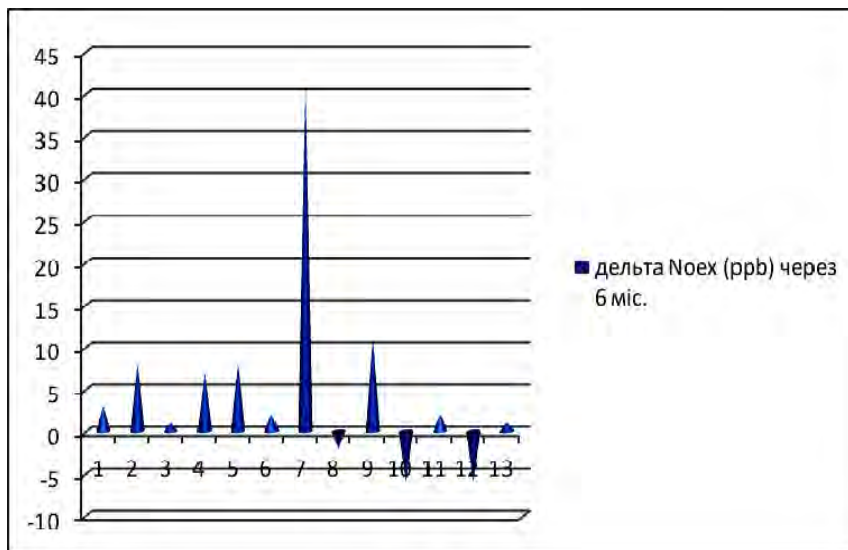


Рис. 3. Динаміка змін рівнів NOex у хворих на ХОЗЛ через 6 місяців лікування з включенням Спіриви® порівняно з вихідними даними

Через 9 місяців лікування (на візиті 4) рівень NOex становив у цілому по групі $20,9 \pm 3,88$ ppb ($p > 0,05$ порівняно з початковими значеннями). За критерієм знаків порівняно з вихідними

даними він мав лише тенденцію до підвищення ($p > 0,05$), за критерієм Вілкоксона – підвищився значущо ($p < 0,05$), на що суттєво вплинули дані одного хворого (табл. 3; рис. 4).

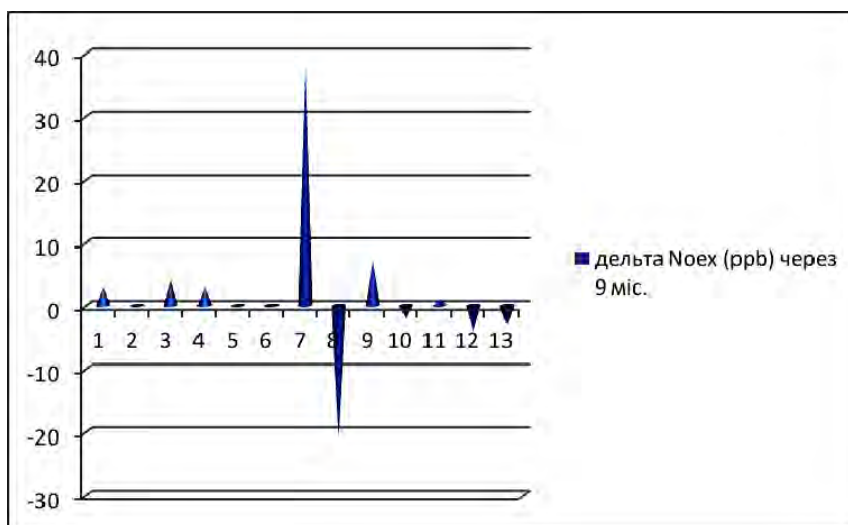


Рис. 4. Динаміка змін рівнів NOex у хворих на ХОЗЛ через 9 місяців лікування з включенням Спіриви® порівняно з вихідними даними

При проведенні індивідуального аналізу повернуло увагу те, що на візиті 1 у 3 (23,1%) хворих, у яких рівень NOex був найвищим (вищим за 20 ppb), у подальшому динаміка змін була досить різною. Так, у одного з них (хворий № 7) показник значущо підвищився через 3 місяці лікування й залишався таким на усіх етапах спостереження (рис. 2, 3, 4), становив 22, 60, 63 та 60 ppb відповідно на візитах 1, 2, 3 та 4. У одного хворого (хворий № 8) показник значно

знизився на останньому етапі спостереження (див. рис. 2, 3, 4), становив 32, 37, 30 та 11 ppb відповідно на візитах 1, 2, 3 та 4. Ще у одного хворого (хворий № 10) показник залишався стабільно високим протягом усього періоду лікування (40, 42, 34 та 38 ppb відповідно на візитах 1, 2, 3 та 4). Отримані результати обґрунтовують необхідність проведення подальших досліджень з метою визначення діагно-

стичної значущості такого показника, як NOex на етапах лікування хворих на ХОЗЛ.

Щодо результатів 6MWT, вже на візиті 2 (через 3 місяці лікування з включенням Спіриви®HandiHaler®) 10 хворих із 13 (76,9 %) пройшли більшу дистанцію, ніж на попередньому візиті (див. табл. 3). На етапі 6- та 9-місячного лікування усі обстежені (100 %) пройшли значно більші дистанції – на 25–50 м довші, аніж до включення у лікувальні програми Спіриви®. Отримані результати показали, що довготривала бронходилатуюча терапія з використанням тіотропію броміду призводить до покращення переносимості фізичного навантаження хворими на ХОЗЛ та у зв'язку з цим може бути використана для підвищення ефективності легеневої реабілітації хворих на ХОЗЛ.

При прийомі Спіриви®HandiHaler® протягом 9 місяців був відзначений у цілому повний комплаєнс хворих на ХОЗЛ (у межах 80–100 %), за винятком 1 випадку, про який йшлося вище (комплаєнс становив менше 80 %). У жодного хворого не було виявлено небажаних побічних явищ, котрі б потребували відміни препарату, що

характеризує високий рівень безпечності при тривалому застосуванні Спіриви®HandiHaler®.

ВИСНОВКИ

1. Комплексне довготривале (протягом 9 місяців) лікування хворих на ХОЗЛ II та III стадій з включенням у програми лікування холінолітика тривалої дії (Спірива®HandiHaler®) за умов хорошого комплаєнсу пацієнтів приводить до покращення клінічної симптоматики й вентиляційної функції легень, підвищення насиченості киснем артеріальної крові й тканин та забезпечує у більшості випадків певну стабільність складних процесів, пов'язаних з участю NOex, що, зрештою, покращує фізичну активність хворих, а, отже, й характеризує високу ефективність їх медичної реабілітації.

2. Довготривале (протягом 9 місяців) використання хворими на ХОЗЛ Спіриви®HandiHaler® добре переноситься та не викликає побічних явищ, котрі б потребували відміни препарату.

3. Препарат Спірива®HandiHaler® може бути рекомендований як препарат вибору при проведенні довготривалої медичної реабілітації хворих на ХОЗЛ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Инструментальні методи дослідження функції зовнішнього дихання при захворюваннях бронхо-легеневої системи: метод. рекомендації / Ю.М.Мосговой, Т. В. Константинович-Чічерель, О.М. Колошко, Л. В. Распутіна. – Вінниця, 2000. – 36 с.

2. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.

3. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2001–2005 рр. – К., 2006. – 45 с.

4. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»: наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – К., 2007. – 146 с.

5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

6. Савченко В. М. Формализованная система базовых клинических показателей для оценки состояния больных хроническими необструктивными и обструктивными болезнями легких / В. М. Савченко // Укр. пульмонолог. журнал. – 2001. – № 2. – С. 46–50.

7. Фещенко Ю. І. Хронічні обструктивні захворювання легень: проблемні питання / Ю. І. Фещенко // Нова медицина. – 2005. – № 1. – С. 18–20.

8. Эффективность и безопасность доксофиллина в лечении больных ХОЗЛ / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, М. А. Полянская [и др.] // Укр. пульмонолог. журнал. – 2008. – № 3 (61). – С. 32–36.

9. Aoshiba K. Alveolar wall apoptosis causes lung destruction and emphysematous changes / K. Aoshiba, N. Yokohori // Am. J. Respiratory Cell Molecular Biology. – 2003. – Vol. 28. – P. 555–62.

10. Carverlet P. M. Chronic obstructive pulmonary disease / P. M. Carverlet, P. Walker // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 1053–1061.

11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. – Copyright, 2010. – MCR VISION, Inc.

12. Tudor RM. Cellular and molecular mechanisms of alveolar destruction in emphysema: an evolutionary perspective / R. M. Tudor, T. Yoshida // Am. Thoracic Society. – 2006. – Vol. 3. – P. 503–511.

13. Tudor RM. Oxidative stress and apoptosis interact and cause emphysema due to vascular endothelial growth factor receptor blockade / R. M. Tudor, L. Zhen // Am. J. Respiratory Cell Molecular Biology. – 2003. – Vol. 29. – P. 88–97.

14. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. C. Bestall, E. A. Paul, R. Garrod [et al.] // Thorax. – 1999. – Vol. 54, N 7. – P. 581–586.

УДК 616.24-002.5-006.31-091.8-089.844

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

ГІСТОМОРФОЛОГІЧНА ДИНАМІКА ТУБЕРКУЛЬОЗНИХ КАВЕРН ПІД ВПЛИВОМ ТОРАКОКОЛАГЕНОПЛАСТИКИ

ДОККЛПО «Фтизіатрія» *

м. Дніпропетровськ

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

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

кафедра патологічної анатомії та судової медицини**

(зав. – д. мед. н., проф. І.С. Шпонька)

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

кафедра хірургії № 2***

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

Ключові слова: туберкульоз,
торакопластика, колаген

Key words: tuberculosis,
thoracoplasty, kollagen

Резюме. В статті представлені результати гистоморфологічного дослідження розвитку соединительной ткани в зоні туберкульозної каверни при використанні класическої методики торакопластики по Л.К. Бозушу (1979) і при проведенні операцій по розробленій методиці торакоколагенопластики. Методом трансторакальної игольної біопсії під ультрасонографічним контролем произведен забор матеріала из перикавитарної зони с последуючим гистологічним дослідженням у 20 оперированих больних. Установлен значительно ранний срок развития собственной соединительной ткани при использовании торакоколагенопластики.

Summary. The article presents results of histomorphological studies of connective tissue in the area of tuberculosis cavities using classical technique of thoracoplasty according to LK Bogush (1979) and in the operations by the developed thoracokollagenoplasty technique. By the method of transthoracic needle biopsy under ultrasonographic control, material from pericavity zone with following histological examination of 20 operated patients was taken. Much earlier period of development of own connective tissue when using thoracokollagenoplasty was established.

Під впливом торакопластики в перикавітарній зоні відбувається розростання сполучної тканини, що призводить до відмежування специфічних вогнищ та є одним з головних факторів загоєння туберкульозної каверни [4]. Проблема неповного закриття каверни при субплеуральному її розташуванні зумовлена недостатньою виразністю фіброзу в легеневій тканині над зоною деструкції, що знижує загальну ефективність торакопластики: не відбувається повного рубцювання каверни, утворюється кістоподібна деформована порожнина. Одним із напрямків вирішення цієї проблеми стало введення в екстраплевральну порожнину під час виконання торакопластики різноманітних матеріалів: поролону, вазелінової олії, синтетичних гелів, балонів та іншого [7,9]. Застосування алогенних матеріалів викликало численні ускладнення у вигляді пролежнів великих судин підключичної та медіастинальної ділянок, трахеї, легені; міграції рідких матеріалів у пахові клітковинні простори; утворення хронічних екстраплевральних емпієм, а застосування компресійної пов'язки та спеціальних апаратів суттєво погіршує функцію зовнішнього дихання.

На сьогодні не існує досліджень терміну розвинення сполучної тканини у зоні каверни в екстраплевральній порожнині під впливом торакоколагенопластики.

Метою цього дослідження було вивчення морфологічних змін в екстраплевральній порожнині при виконанні торакоколагенопластики з пломбуванням екстраплеврального простору колагеновою гемостатичною губкою фірми «Белкозін» (Росія).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Було проведено дослідження 20 пацієнтів, які лікувалися в торакальному відділенні ДОККЛПО «Фтизіатрія» з 2007 по 2011 роки з приводу фіброзно-кавернозного туберкульозу легень. Хворі умовно розділені на 2 клінічні групи. Першу групу склали 10 пацієнтів, яким була виконана екстраплевральна торакопластика за класичною методикою Л.К. Богуша (1979) [3]. У другій (основній) групі – 10 пацієнтів, яким застосований новий, розроблений нами метод торакоколагенопластики (патент № UA 31430) [8], суть якого полягала у такому. Під загальним знеболюванням із застосуванням міорелаксантів, після інтубації, хворого кладуть на живіт

горизонтально. Розтин тканин здійснюється паравертебрально вздовж лопатки, починаючи з її верхнього кута до задньої аксиллярної лінії. Розтинають шкіру, підшкірну клітковину та верхню частину *m. latissimus dorsi*, *m. rhomboideus major et minor*, *m. serratus posterior superior*. Відтягуючи лопатку до зовні, приступають до резекції IV ребра на протязі 12 см з екартикуляцією голівки. Видалення ребра виконують підокістно із застосуванням реберних распаторів. Визволене від окістя ребро перетинають кусачками в вертебральному відділі, не доходячи 3 см від поперекового відростка. Далі проводять видалення ребра в стернальному напрямку до середньої пахової лінії. Виконують екартикуляцію голівки ребра. Надалі між лопаткою та V ребром встановлюють ранорозширювач і розводять краї рани на 15 см. Від хребта до грудини видаляють III ребро, також з екартикуляцією голівки. До резекції II – I ребер виконують екстрафасціальний апіколіз до *v. azugos* – праворуч, та до дуги аорти – ліворуч з низведенням верхівки легені до VI ребра. Здійснюють відшарування верхівки легені від середостіння (медіастинальний пневмоліз). Послідовно повністю видаляють II та I ребра. Резекцію V ребра здійснюють на протязі 10 см з екартикуляцією голівки. Накладають на парієнтальну плевру в зоні каверни напівкисетний вікриловий шов. Вільні кінці лігатури виводять через окремі проколи у шостому міжребер'ї. Паравертебрально, паралельно з першим накладають другий напівкисетний шов. Вільні кінці лігатури також виводять у VI міжребер'ї. Перший та другий шви послідовно зав'язують таким чином, щоб верхівка легені притягнулась до VI ребра. У перикавітарній ділянці на 0,5-1 см нижче дна каверни за допомогою кліпсодіатора наклали 2-3 рентгенконтрастні кліпси для можли-

вості проведення біопсії з цієї зони під УЗД - контролем. Новоутворений екстраплевральний підлопатковий простір щільно заповнюють пластинами колагенової кровозупиняючої губки 90 x 90 x 5 мм, як правило щільність тампонади досягається використанням 7-8 пластин. Закінчують операцію дренажуванням підлопаткового простору. Рану пошарово ушивають. Компресійну пов'язку не накладають.

На 30-ту та 60-ту добу післяопераційного періоду під контролем ультрасонографії в реальному часі (EBUS-TBNA) виконували трансторакальну пункцію голкою для ріжучої біопсії Spring cut 14G -150 мм, яка має ехо – маркер наприкінці голки. Кінець голки підводили до місця розташування кліпс під місцевою анестезією 1% розчином лідокаїну. Виконували біопсію легеневої тканини на глибині 5-12 см від поверхні шкіри з однієї точки у різних напрямках - до 2-3 пункцій. Отриманий біоптат від однієї пункції був представлений стовпчиком тканини довжиною 15 мм та товщиною 2,0 мм. Біопсійний матеріал направлявся на гістологічне дослідження з фарбуванням гематоксиліном і еозином, та за Ван – Гізеном на волокна сполучної тканини.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дослідженні гістологічних препаратів, отриманих у ході дослідження, були одержані такі результати. У хворих на 30-ту добу після виконання класичної екстраплевральної торакопластики за даними біопсійного дослідження у перикавітарній ділянці формування сполучної тканини лише починається, виявляються численні судини з розташованими навколо фібробластами та фіброцитами з появою преколагенових та колагенових волокон.

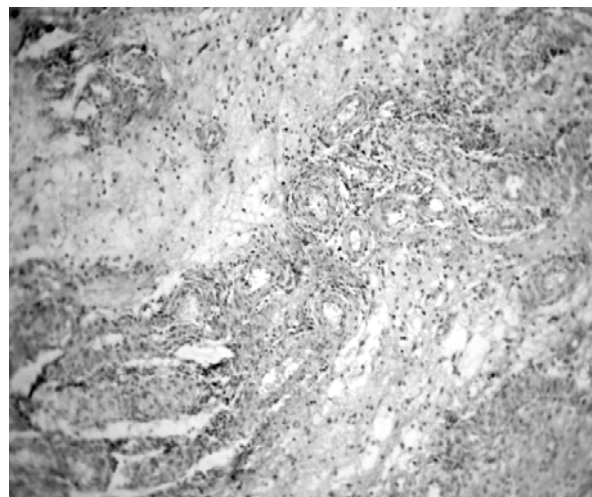
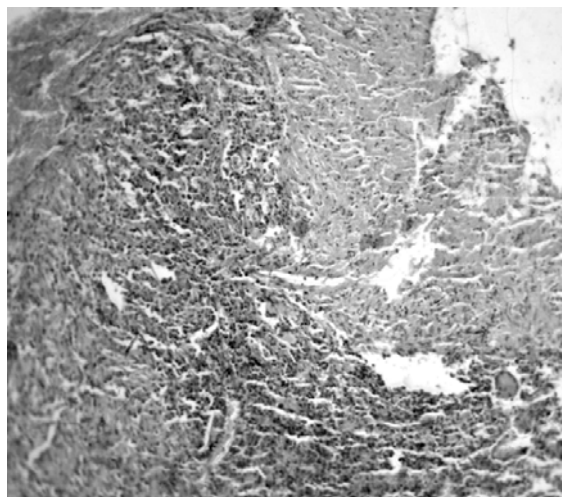
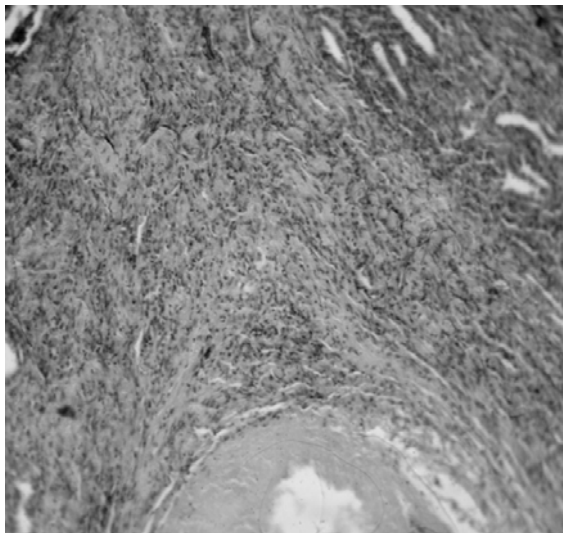


Рис. 1, 2. Гістопрепарат біопсійного матеріалу перикавітарної зони хворого М. на 30-ту добу після торакопластики. Забарвлення гематоксиліном та еозином (1) та за Ван – Гізеном (2). Збільшення 10x10.

У хворих основної групи на 30-ту добу після торакоколагенопластики при дослідженні біопсійного матеріалу перикавітарних ділянок поза некротичним шаром специфічна грануляційна тканина майже не виявлялась, а у зовнішньому



фіброзному шарі каверни формувалась зріла сполучна тканина з наявністю колагенових волокон, розташованих у напрямку екстраплеврального шару у вигляді рубцевих тяжів.

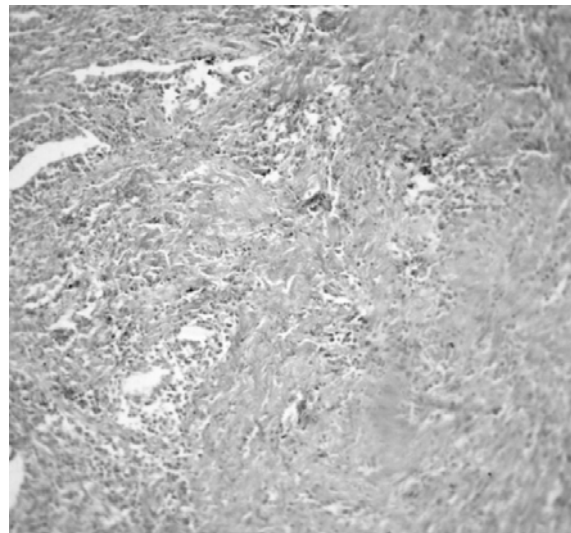


Рис. 3,4. Гістопрепарат біопсійного матеріалу перикавітарної зони хворого Д. на 30-ту добу після торакоколагенопластики. Забарвлення гематоксиліном та еозином (3) та за Ван – Гізоном (4). Збільшення 10x10.

На 60-ту добу після класичної торакопластики у хворих першої групи у всіх шарах капсули каверни були присутні лімфоїдні клітини. У фіброзному шарі переважно зустрічалися лімфоцити, фібробласти й фіброцити, які формували поля волокнистої сполучної тканини з тонкими колагеновими волокнами.

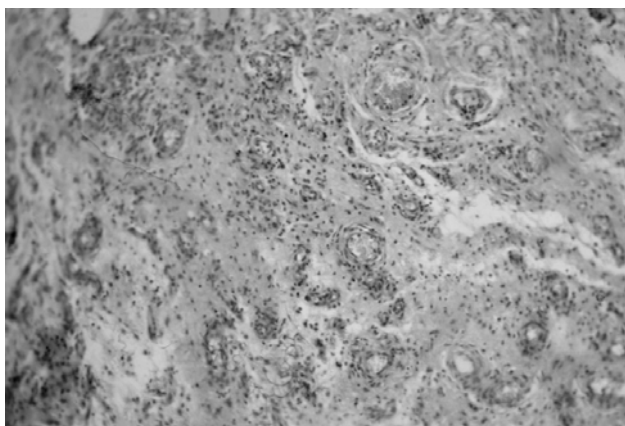


Рис. 5. Гістопрепарат біопсійного матеріалу перикавітарної зони хворого З. на 60-ту добу після торакопластики. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення 10x20.

У той же час у хворих на 60-ту добу після торакоколагенопластики перикавітарно виявляється зріла сполучна тканина з великою кількістю зрілих колагенових волокон, з явищами склерозу й гіалінозу. Рідкі щілиноподібні капіляри, достатня кількість фіброцитів.

Таким чином, під впливом торакоколагенопластики, і саме щільної тампонади підлопаткового простору колагеном, зріла сполучна тканина у перикавітарних ділянках виявляється вже через 30 днів після операції, у той час, як у хворих після класичної торакопластики формування сполучної тканини лише починається.

Через 60 днів у хворих після торакоколагенопластики сполучна тканина представлена полями склерозу та гіалінозу. Саме гіалінове переродження колагенових волокон зумовлює стійкість колапсу легені та прискорене загоєння каверни. Ступінь виразності колагенових волокон у хворих на 60-ту добу після класичної торакопластики без застосування колагену була значно менше, з полями тонких колагенових волокон. У цілому застосування торакоколагенопластики здійснювало більш виразний лікувальний ефект на туберкульозний процес в оперованій легені переважно з продуктивною тканинною реакцією у вогнищі та перифокальній зоні. Відбувається

фіброзування легеневої паренхіми, ущільнення казеозу у вогнищах та гранульомах, які стають переважно продуктивного типу. Загоєння каверни відбувається саме за рахунок прогресивного розвитку фібропластичних процесів у пери-

кавітарній ділянці, у зовнішньому фіброзному шарі каверни. Перевага фіброзних перетворень над казеозно-некротичними зумовлює регресію туберкульозного процесу.

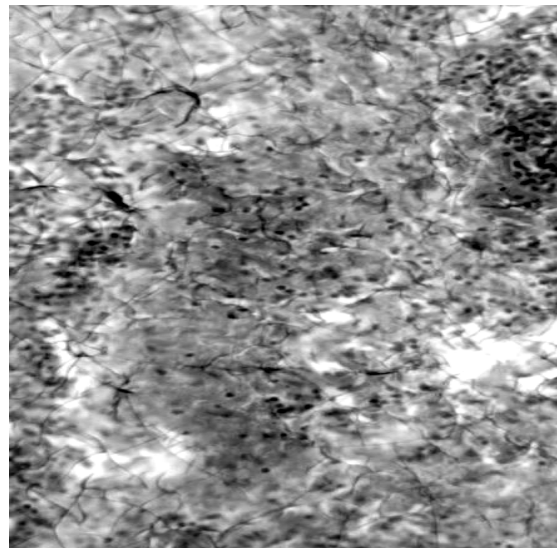
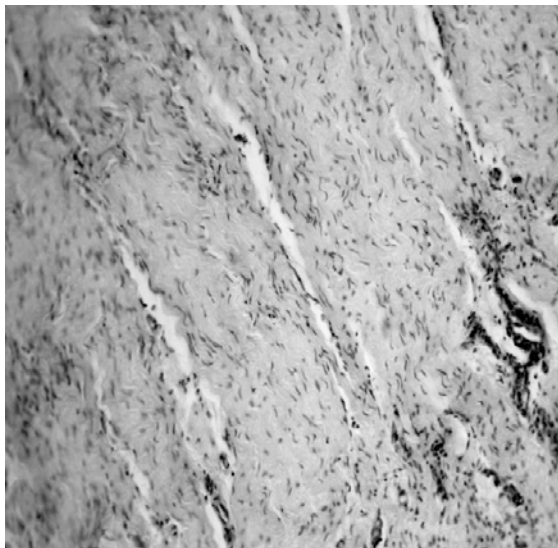


Рис. 6,7. Гістопрепарат біопсійного матеріалу перикавітарної зони хворого Б. на 60-ту добу після торакоколагенопластики. Забарвлення гематоксиліном та еозином (6) та за Ван – Гізоном (7). Збільшення 10x10.

ВИСНОВКИ

1. Гемостатична колагенова губка є тимчасовим матеріалом для створення пломби екстраплевральної порожнини, яка дозволяє адекватно заповнити створену під час торакоколагенопластики порожнину й стимулює розвиток власної сполучної тканини організму.

2. Застосування торакоколагенопластики прискорює загоєння туберкульозної каверни за рахунок більш ранніх фібропластичних процесів у перикавітарній зоні.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Білов О.В. Корекція геміторакеу при резекціях легені у хворих на туберкульоз з використанням плевральної пластики: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / О.В. Білов. – Дніпропетровськ, 2011. – 20 с.
2. Бобырева М.Г. Коллапсохирургические методы лечения в современной хирургии туберкулеза легких / М.Г. Бобырева, В.В. Суднищikov, В.М. Навроцкий // Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 460.
3. Богущ Л.К. Хирургическое лечение туберкулеза легких / Л.К. Богущ. – М.: Медицина, 1979. – 292 с.
4. Гильман А.Г. Торакопластика при лечении легочного туберкулеза / А.Г. Гильман. – М.: Медгиз, 1947. – 211 с.
5. Гогишвили Ш.Г. Применение компрессионного аппарата после торакопластики у больных фиброзно – кавернозным туберкулезом легких / Ш.Г. Гогишвили, Г.Г. Лурсманашвили, К.В. Вачарадзе // Материалы научных трудов VII съезда фтизиатров России, 3- 5 июня 2003 г. – М., 2003. – С. 23-25.

6. Коллапсохирургия в лечении больных с распространенным деструктивным туберкулезом легких и асоциальным поведением / Т.Г. Бесчетный, В.А. Краснов, А.А. Андриенко [и др.] // Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 459-460.
7. Лопатин В.В. Полиакриламидные гидрогели в медицине / В.В. Лопатин. – М.: Научный мир, 2004. – С. 141-142.
8. Пат. 31430 Україна, МПК А 61 В 17/00. Спосіб торакопластики / Ю.Ф.Савнков, П.Є.Бакулін; заявник та власник патенту Савенков Ю. Ф – № 201005891; заявл. 10.05.08.; опубл. 10.04.08, Бюл. № 23.
9. Экстраплевральный селективный баллонный коллапс легкого – новый метод хирургического лечения распространенного деструктивного туберкулеза легких / Б.М. Асанов, Д.Б. Гиллер, Д.В. Янголенко, Д.Г. Слободин // Туберкулез и болезни легких.- 2011.- № 4.- С. 40-41.

УДК 616.37-002:616.366-002-091:616.37-008577.15.17

Ю.М. Степанов,
Н.Г. Заїченко

ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ БІЛІАРНОГО ГЕНЕЗУ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА СТАН ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»
ДУ «Інститут гастроентерології НАМНУ»

Ключові слова: функціональний стан підшлункової залози, секретин, фекальна еластаза-1
Key words: functional state of the pancreas, secretin, fecal elastase-1

Резюме. Содержание сывороточного секретина и фекальной эластазы-1 у пациентов с хроническим панкреатитом билиарного генеза. Недооценка функционального состояния поджелудочной железы (ПЗ) является одной из причин низкой эффективности лечения хронического панкреатита (ХП). Выбирая тот или иной лабораторный метод исследования, следует учитывать его чувствительность и специфичность. Необходимо шире внедрять в клиническую практику иммуноферментные методы диагностики, позволяющие изучать патогенетические механизмы ХП. Для правильного понимания течения ХП важно знать уровень сывороточного секретина (СС) и фекальной эластазы (ФЭ-1), как в период обострения, так и в период ремиссии, учитывая тот факт, что между показателями уровня ФЭ-1 и СС наблюдается позитивная корреляционная связь ($r=0,49$) ($p=0,013$), позволяющая говорить о функциональной однонаправленности этих показателей.

Summary. Underestimation of the functional state of the pancreas is one of the reasons of the low efficiency of the treatment of chronic pancreatitis (CP). Choosing some or other laboratory research method one should take into account its sensitivity and specificity. Enzyme-linked immunosorbent diagnostic methods which allow to study pathogenic mechanisms of CP need to be fully implemented into clinical practice. For a proper understanding of the course of chronic pancreatitis it is important to know the level of serum secretin (SS) and fecal elastase (FE-1), both in acute period and in remission, taking into consideration the fact that there is a positive correlation between the FE-1 and SS ($r = 0,49$) ($p=0.013$), and this allows to speak about functional uni-trend of these indicators.

Останнім часом спостерігається суттєве підвищення показників захворюваності на хронічний панкреатит (ХП) [4,5]. Серед причин, які зумовлюють таку ситуацію, варто виокремити незбалансоване харчування, патологію біліарної системи, посилення дії шкідливих факторів навколишнього середовища на фоні послаблення факторів захисту, а, можливо, і за рахунок покращення методів візуалізації ПЗ, що дозволяють виявити ХП на більш ранніх стадіях розвитку захворювання [1,5,8]. Свій внесок у встановлення діагнозу хронічного панкреатиту робить сонографія ПЗ та жовчовивідних шляхів, що набуває особливого значення перш за все для безбольових форм хвороби [1,4,5]. Однією з причин недостатності ефективності лікування ХП є недооцінка функціонального стану ПЗ. Для визначення функціональної активності підшлункової залози запропоновано більше 200 лабораторних тестів [1,4,5]. Обираючи той чи інший

метод дослідження, важливо враховувати специфічність та чутливість методики для досліджуваної патології, чим часто нехтують у клінічній практиці, можливо, через інертність мислення та низькі лабораторні можливості. Так, при діагностиці панкреатиту найбільш популярним на сьогоднішній день залишається дослідження амілаземії та амілазурії при тому, що специфічність метода становить лише 46 – 88%. Варто впроваджувати в клінічну практику найбільш чутливі та специфічні методи діагностики, які розроблені та застосовуються в наукових дослідженнях вже більше ніж 30 років, і які дозволяють визначити патогенетичні ланки процесу, відповідно до цього чітко обґрунтовувати терапевтичну програму. Так, дослідження рівня сироваткового секретину(СС) дає уявлення про порушення регуляторних механізмів в гастро – дуоденальній ділянці. Враховуючи його високу діагностичну значущість на сьогодні, рекомен-

дують більш широке впровадження такого методу в клінічну практику. Це є необхідним для правильного розуміння патогенетичних механізмів ХП у конкретного хворого та зумовлює доцільність оцінки рівня цього гормону в сироватці крові в період загострення захворювання та в період ремісії [1,3,7,9]. Дуже важливою є роль секретину в ферментотворенні, а, точніше, у його впливі на буферні властивості панкреатичного секрету, що забезпечує оптимум для активації та роботи ферментів, таким чином прямо та побічно визначаючи рівень панкреатичної недостатності підшлункової залози. Тому вивчення сироваткового секретину методом ІФА викликає науковий та клінічний інтерес. Цей метод відносно недорогий, простий та швидкий, не має обмежень у використанні.

Не менш актуальним є імуноферментний метод визначення еластази -1 у калі хворих на ХП, що використовується як найбільш інформативний стандартний метод дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ. Такий метод побічно відображає ступінь структурного ураження ПЗ при хронічному процесі [3,4,8,10]. Чутливість еластазного тесту у хворих з екзокринною панкреатичною недостатністю тяжкого та середнього ступеня становить близько 90 %, а легкого – понад 60%. Специфічність методу є високою та становить 96 – 98%. Згідно із даними зарубіжних дослідників [6,10], у зв'язку із значною варіабельністю рівня ФЕ – 1 рекомендовано використовувати межу області значень 25% від нижчого межового значення 200мкг/г [4,6,10].

Мета: На основі зіставлення клінічних, лабораторних та інструментальних методів оцінити особливості функціонального стану ПЗ у пацієнтів, які прибували до санаторію «Новомосковський» на реабілітаційне лікування з приводу ХП біліарного генезу, та виявити взаємозв'язок між розладами гуморальної регуляції та рівнем функціональної недостатності ПЗ.

Задачі: 1. Виявити характерні порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ за визначенням специфічного маркера ФЕ-1 у хворих із різними проявами біліарної дисфункції.

2. Виявити порушення в регуляції гідрокінетичної функції ПЗ за допомогою визначення рівня сироваткового секретину у хворих з біліарною дисфункцією.

3. Виявити кореляційний зв'язок між станом зовнішньосекреторної функції ПЗ та секретином, зумовлений розладами регуляції зовнішньосекреторної функції ПЗ у хворих з біліарною дисфункцією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження були залучені 191 особа, із них 180 хворих на ХП біліарного генезу та 11 волонтерів. Усі 180 хворих були залучені до І загальної групи – з них 130 жінок (72, 2%) та 50 чоловіків (28, 8%) . Середній вік хворих становив $50,76 \pm 0,81$ року, коливаючись у межах 20-72 років. При цьому більша частина пацієнтів, які перебували на реабілітаційному лікуванні, мали 30-60 років (78,8 %).

ІІ групу (контрольну) склали 11 волонтерів – 6 жінок (54,5%) та 5 чоловіків (45,5%) віком від 27 до 60 років, які не мали патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Контрольна група була створена з метою визначення діапазону норми показників рівня ФЕ – 1 та СС.

У всіх хворих аналізували скарги, анамнез та фізикальні дані. Крім загальноприйнятих клінічних лабораторних досліджень крові та сечі, у 25 хворих на хронічний панкреатит та 11 волонтерів визначали рівень ФЕ-1 та СС. Для визначення ФЕ-1 нами було використано методику імуноферментного аналізу ELISA з використанням двох моноклональних антитіл до людської еластази (тест-набір для імуноферментного аналізу «Біотех АГ», Німеччина). Рівень СС досліджувався також за методом ІФА (тест-набір для імуноферментного аналізу «Біотех АГ», Німеччина). Сонографічні зміни в ПЗ та біліарному тракті оцінювали за допомогою УЗД апарата «Сономед-400».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення анамнезу пацієнтів, що прибули на реабілітаційне лікування з діагнозом ХП біліарного генезу, показало, що тривалість хвороби коливалась у межах від декількох місяців до 16 років та в середньому становила $5,130 \pm 0,23$ року. У 92,2% випадків (166 пацієнтів) цей показник перебував у межах 1 – 10 років. Більшість обстежених 65,7% (113 пацієнтів) страждали на ЖКХ, у 56,6% випадків (102 пацієнти) проводили холецистектомію (ХЕ) з приводу ЖКХ. У 41,1% випадків (74 пацієнти) ХЕ стала причиною загострення ХП. Згідно з аналізом супутньої гастроентерологічної патології, у 37, 2% (67 пацієнтів) було виявлено хронічний безкам'яний холецистит, який супроводжувався дискінезією жовчного міхура (ЖМ), у 32,2% (58 пацієнтів) – стеатозом печінки. Хронічний гастродуоденіт, на фоні якого розвинулись хронічний холецистит (ХХ) і ЖКХ, було виявлено у 52, 2% випадків (94 пацієнти). Виразку дванадцятипалої кишки в анамнезі відзначено у 12, 7% обстежених (23 пацієнти). Аналіз клінічних досліджень показав, що тільки частина хворих, які прибули до

санаторію для реабілітаційного лікування - 32,7% (59 пацієнтів), скаржились на абдомінальний біль (табл. 1). У 22,7% випадків (41 людина) спостерігався періодичний характер та помірна інтенсивність болю, що посилюється після прийому їжі. А у 10% (18 пацієнтів) больовий синдром був вираженим та мав постійний характер. При пальпації живота помірна або слабо виражена болючість у верхній половині живота виявлена у 59 хворих (32,7%) (табл.2). При цьому в більшості випадків вона була локалізована переважно у правому підребер'ї – 46 хворих (77,9 %), та в лівому підребер'ї – 30 хворих (50,8 %). Болючість у зоні Шофара була виявлена у 46 пацієнтів (25,5%), у зоні Губергріца-Сокульського у 30 пацієнтів (16,6%), симптом Кера та Ортнера були позитивні у 27 хворих на ХХ (15,0%). Таким чином, скарги, анамнестичні дані та клінічний огляд (позитивні панкреатичні та міхурові симптоми) чітко вказують на поєднання ХП із захворюваннями біліарної системи. У частини обстежених хворих -30% (54 пацієнти) спостерігали різні диспептичні прояви – відчуття гіркоти у роті, нудоту, метеоризм, схильність до закрепу та діареї (табл.1). Варто зазначити, що у 67,2% випадків (121 пацієнт) на момент прибуття пацієнтів до санаторію скарги на абдомінальний біль були відсутні, а в 51,1% випадків (92 людини) при фізикальному дослідженні біль при пальпації живота не визначався. У цих пацієнтів діагноз ХП формувався на основі анамнезу, лабораторних та інструментальних методів дослідження, які визначали різні порушення функціонального стану ПЗ. Оцінку зовнішньосекреторної функції ПЗ проводили на основі даних рівня ФЕ – 1. Враховуючи варіабельність значень норми [3,5], нами проведено дослідження ФЕ – 1 у 11 волонтерів, що на момент обстеження не мали захворювань шлунково – кишкового тракту (ШКТ). При цьому встановлений середній рівень становив $395,3 \pm 23,13$ мкг/г з коливаннями в окремих осіб від 306,0 до 552,1 мкг/г, що прийнято як межі норми. Ці показники збігаються з літературними даними [1,3,5]. Визначення рівня ФЕ-1 у 25 пацієнтів, що поступили на реабілітаційне лікування з діагнозом ХП біліарного генезу у фазі ремісії, або нестійкої ремісії, дозволило встановити, що середній статистичний рівень її значень дорівнював $311,2 \pm 20,55$ мкг/г, з коливаннями у окремих осіб від 120,0 до 469,4 мкг/г, що значно нижче контрольних значень ($p < 0,05$) (рис. 1). При цьому було встановлено, що у 48% випадках (12 пацієнтів) рівень ФЕ – 1 був нижчим за норму, а

в 16% (4 пацієнти) цей показник зовнішньосекреторної недостатності був нижче від норми у 2 рази та становив відповідно 120,9 мкг/г, 161,7 мкг/г, 166,0 мкг/г, 177,7 мкг/г. Останні пацієнти страждали на ХП близько 10 років з частими епізодами загострення та вираженими диспептичними проявами.

Таблиця 1

Скарги хворих, які надходили на реабілітаційне лікування

Скарги	Кількість пацієнтів	
	180	100%
виражений абдомінальний біль	18	10
помірний абдомінальний біль	41	22,7
нудота	35	19,4
почуття гіркоти в ротовій порожнині	36	20
метеоризм	31	17,2
закріп	10	5,5
діарея	48	26,6

Для оцінки стану гуморальної ланки регуляції у тій самій групі волонтерів (11 осіб) досліджували рівень СС. Встановлений середній показник становив $0,54 \pm 0,05$ нг/мл з коливаннями в межах від 0,30 до 0,80 нг/мл, що прийнято як межі норми. У тій же групі пацієнтів (25 осіб) досліджували рівень СС для оцінки регуляторних механізмів в гастро-дуоденальній області при ХП біліарного генезу. Відповідно до проведеного дослідження середній показник рівня секретину в крові був знижений до $0,34 \pm 0,04$ нг/мл, з коливаннями від 0,04-0,77 нг/мл, а порівняно з контрольною групою цей показник був нижчим на 37% ($p < 0,01$), що дозволяє говорити про порушення гуморальної ланки регуляції у такої категорії хворих (рис. 2). Із них у 48% випадків (12 пацієнтів) рівень СС був нижче за визначену норму, а у 16% випадків (4 пацієнти) – в два та більше разів (0,04 нг/мл, 0,15 нг/мл, 0,15 нг/мл, 0,18 нг/мл). При зіставленні показників рівня ФЕ-1 та сироваткового секретину в 36% випадків (9 пацієнтів) відзначалось одночасне зниження обох проб. Цей факт вказує на зв'язок процесів гуморальної регуляції та функціональної активності ПЗ. У цьому випадку встановлено, що порушення регуляторних механізмів гуморальної ланки супроводжуються зниженням секреторної функції ПЗ. Всім 180 пацієнтам, що прибували на реабілітаційне лікування до санаторію «Новомосковський», досліджували рівень амілазуриї (табл. 3).

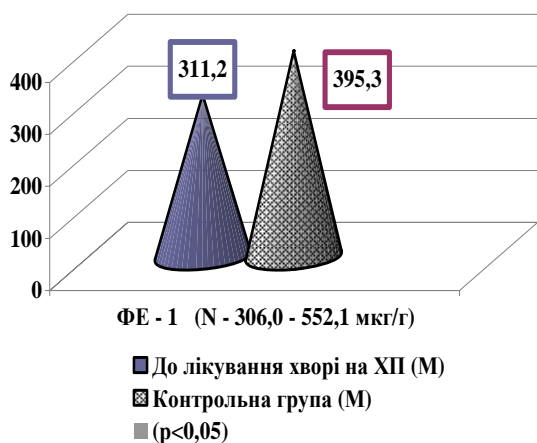


Рис. 1. Показники ФЕ-1

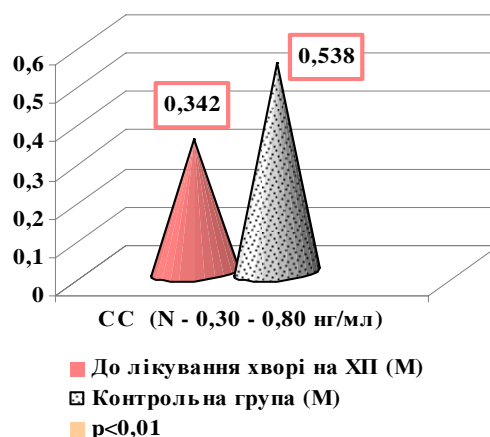


Рис. 2. Показники сироваткового секретину

Статистична обробка отриманих даних показала, що середній рівень для всієї групи становив $91,24 \pm 4,9$ мг/мл год. за верхньої межової норми 160 мг/мл год. з коливаннями в окремих осіб від 8 до 512 мг/мл год. У 6,6% випадків (12 пацієнтів) він перевищував верхню межу норми (160 мг/мл год.). Так, 30 із 59 пацієнтам (51%) з больовим синдромом досліджували рівень амілаземії. У 20% випадків (6 пацієнтів) значення перевищували прийняту норму 32 мг/мл год. і

відповідно становили у окремих осіб 58 мг/мл год., 64 мг/мл год., 84 мг/мл год. Варто зазначити, що в 20% випадків, тобто у 6 пацієнтів з 30 з больовим абдомінальним синдромом, відзначали сполучення амілазурії та амілаземії. Середньостатистичний рівень значень становив $17,26 \pm 3,39$ мг/мл год., що відповідає нормі, проте цей показник достовірно відрізнявся від даних контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Дані фізикального дослідження хворих на ХП

Клінічні дослідження		Кількість хворих	
		n	%
болочість при пальпації	в епігастрії	52	28,8
	у правому підребер'ї	46	25,5
	у лівому підребер'ї	30	16,6
	у зоні Шофара	46	25,5
	у зоні Губерґріца - Сокульського	30	16,6
жовчо- міхурові симптоми	Кера, Ортнера	27	15

При дослідженні печінкових проб (табл.3) в 13,8% випадків (25 пацієнтів) відзначали підвищення рівня печінкових трансаміназ (АлТ-0,73-2,6 ммоль/л), хоча середньостатистичний показник по групі не перевищував норму ($0,57 \pm 0,02$ ммоль/л). Всім пацієнтам з підвищеними показниками печінкових ферментів проводили дослідження маркерів вірусного гепатиту «В» та «С», які на момент обстеження були негативними. Так, підвищений рівень трансаміназ на фоні сонографічних даних за стеатозом

печінки нами оцінено як прояви стеатогепатиту. При цьому виявлено підвищений рівень холестерину в крові, середньостатистичний показник якого для осіб досліджуваної групи становив $-6,22 \pm 0,13$ ммоль/л. В окремих пацієнтів рівень холестерину досягав 8,9 ммоль/л., тому гіперхолестеринемію варто вважати однією з причин ЖКХ, що стала причиною холецистектомії у 102 пацієнтів (56,6%). Визначені нами показники демонструють, що рівень білірубину, як загального, так і прямого, не мав суттєвих відхилень

порівняно з контрольною групою здорових осіб, що свідчить про нормальну дезінтоксикаційну функцію печінки. Згідно із даними УЗД, у 100% випадків (180 пацієнтів) описували зміни структури підшлункової залози, характерні для панкреатиту. У 37,7% випадків (67 пацієнтів) було виявлено безкам'яний холецистит, а в 56,6 %

описували відсутність жовчного міхура, тобто 102 пацієнти перенесли холецистектомію з приводу ЖКХ. У 11 обстежених (6,1%) були дані про калькульозний холецистит. У 32,2% (58 пацієнтів) описували сонографічну картину стеатозу печінки.

Таблиця 3

Лабораторні показники хворих на ХП

Біохімічні показники крові	Групи досліджуваних осіб	Кількість осіб (n)	M±m	Достовірність (p)
білірубін загальний, ммоль/л	пацієнти	180	12,94±0,14	<0,001
	контрольна група	11	10,26±0,04	
білірубін прямий, ммоль/л	пацієнти	180	4,53±0,07	<0,01
	контрольна група	11	4,07±0,04	
АлТ	пацієнти	180	0,57±0,02	<0,05
	контрольна група	11	0,48±0,03	
АсТ	пацієнти	180	0,32±0,01	<0,05
	контрольна група	11	0,26±0,02	
альфа-амілаза	пацієнти	180	17,26±3,39	<0,05
	контрольна група	11	26,51±2,41	
холестерин	пацієнти	180	6,32±0,13	<0,05
	контрольна група	11	5,57±0,30	
бета-ліпопротеїни	пацієнти	180	56,51±0,73	<0,05
	контрольна група	11	49,09±2,53	
глюкоза, ммоль/л	пацієнти	180	4,56±0,08	>0,05
	контрольна група	11	4,40±0,15	

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що хворі на ХП, які прибували на реабілітаційне лікування до санаторію «Новомосковський», у 65,7 % випадків мали супутню біліарну патологію, яка в 41, 1% випадків стала причиною виникнення або загострення ХП.

2. У 48% випадків у хворих на ХП спостерігалось зниження рівня ФЕ – 1 (p < 0,05), або

рівня СС (p<0,01) порівняно з контрольною групою здорових осіб, що свідчить про порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ .

3. Встановлено, що знижені показники рівнів ФЕ – 1 та СС у 36% хворих на ХП мають позитивний кореляційний зв'язок між собою (r=0,49) (p=0,013), що може підтверджувати функціональну односпрямованість цих показників.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Васильева А.В. Заболевания поджелудочной железы / А.В. Васильева. – С.-Петербург: Невский проспект, 2007. – 155с.

2. Коротько Г.Ф. Физиология системы пищеварения / Г. Ф. Коротько. - Краснодар : Группа Б, 2009. – 608 с.

3. Христич Т.Н. Эндокринные нарушения как этиологический фактор развития панкреатита / Т.Н. Христич, Т.Б. Кендзерская // Consilium Medicum. Приложение. – 2008. – № 2. – С. 37-41.

4. Хронический панкреатит: [учебное пособие] / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Д. Т. Дичева, Ю. А. Кучерявый. – М. : ВУНМЦ МЗ РФ, 2007. – 80 с.

5. Циммерман Я.С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы, часть II, клиника, диагностика, классификация, принципы лечения / Я.С. Циммерман // Клинич. медицина. – 2007. – Т. 85, № 2. – С. 9-14.

6. Hamwi A. Pancreatic elastase I in stool: variations within one stool passage and individual changes from day / A. Hamwi // Wien.Klin. Wochenschr. – 2000.-Vol. 112, N 1. – P.32-35.

7. Merkle E.M. Exocrine pancreatic function : evaluation with MR imaging before and after secretin stimulation / E. M. Merkle, J. Baillie // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101, N 1. – P. 137-138.

8. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency / J.M. Lohr, F. M. Hummel, K. T. Pirilis [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 2009. - Vol. 21, N 9. -P. 1024-1031.

9. Schneider A. Does secretin-stimulated MRCP predict exocrine pancreatic insufficiency? A comparison with noninvasive exocrine pancreatic function tests / A. Schneider, R. Hammerstingl, M. Heller // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 40, N 9. – P. 851-855.

10. Use of monoclonal faecal elastase-1 concentration for pancreatic status assessment in cystic fibrosis patients / A. C. Gonzales, S. M. Vieira, R. L. Maurer [et al.] // BMC Geriatr. – 2011. – N 11. – P. 4.



УДК 612-053.5:37.018.3:159.942

І.Л. Височина

ТЕСТ КОЛЬОРОВИХ ВІДНОСИН ТА ОСОБЛИВОСТІ ЕМОЦІЙНОГО ПОРТРЕТУ ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ З ДИТЯЧИХ БУДИНКІВ

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»
кафедра факультетської педіатрії та медичної генетики
(зав. - д. мед. н., проф. О.С. Абатуров)*

Ключові слова: діти шкільного віку, дитячі будинки, психологічне обстеження, емоції

Key words: school-age children, children homes, psychological examination, emotions

Резюме. Проведення тесту кольорових відносин і тесту Люшера у 60 часто болюючих школярів з дитячих будинків показало особливості їх емоційного портрета і наявність різноуровневої дезадаптації, що потребує розробки психолого-медичних корекційних програм.

Summary. The test of color relationships and Luscher test in 60 school-age children from children homes showed the features of their emotional portrait and presence of different levels of desadaptation; this requires the development of psychological and medical rehabilitative programs

Однією з актуальних медико-соціальних проблем сучасності є наявність феномена соціального сирітства, який має загальносвітовий характер, зустрічається повсюдно й практично не залежить від рівня розвитку країни [3, 8, 13, 14, 16]. За даними Держкомстату України, на кінець 2010 року налічувалося 100787 тисяч дітей-сиріт та дітей, позбавлених батьківського піклування [13], а з початку 2011 року вже близько 10 тисяч дітей осиротіли або були позбавлені батьківської опіки, при цьому більше 3 тисяч з них були влаштовані в інтернатні заклади [16]. При оформленні дітей у дитячі будинки та інтернати в 50-

60% випадків реєструються низькі функціональні резерви організму [3], що зумовлює стійкість виникаючих дезадаптаційних змін їх здоров'я та розвитку [4], що пов'язано з особливостями психо-соціальних компонентів якості життя цих дітей [8, 14, 15] та, насамперед, відображається через емоційне ставлення до себе та дійсності.

Психологічний сенс категорії «відносини» полягає в тому, що вони «є однією з форм відображення людиною дійсності, яка є навколо нього...», і ця система є більш специфічною характеристикою особистості, ніж інші її компо-

ненти, такі як характер, здібності та темперамент [7]. У свою чергу, особистість, як одиницю в системі суспільних відносин, треба розглядати і через «відносини» у світлі соціальної зумовленості природи людини [10]. Таким чином, категорія «відносини» є своєрідним «сплавом» гностичного й емоційного аспектів активності суб'єкта [11].

Колірна сенсорика дуже тісно пов'язана з емоційним життям особистості [1, 2, 12], і тому колір можна розглядати як носія коду відносин суб'єкта до об'єкта, що й зумовило вибір методик дослідження емоційного портрету школярів з організованих колективів – тест Люшера [6] та тест кольорових відносин (ТКВ) [1, 12].

Мета цього дослідження: на підставі проведення ТКВ та короткого варіанту тесту Люшера вивчити емоційну картину світу, що складається в колективній свідомості окремої соціальної категорії (організовані колективи), та виявити особливості емоційного портрету часто хворюючих школярів з дитячих будинків.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під нашим наглядом знаходилось 60 часто хворюючих дітей (ЧХД) віком від 7 до 17 років з дитячих будинків, які за результатами попереднього обстеження мали прояви астеничного синдрому. Дітей було поділено на дві підгрупи (по 30 дітей у кожній), зіставлених за віком та статтю, що дозволило виключити фактор випадковості при оцінці отриманих результатів. У період соматичного здоров'я всім дітям тричі (з інтервалом 1,5 та 2,5 місяця від першого обстеження) проведено тест кольорових відносин та тест Люшера, за їх згодою та виконанням умов проведення психологічного тестування з використанням колірної асоціативної шкали [1, 6, 12].

Тест кольорових відносин - компактний невербальний діагностичний метод, який відбиває як свідомий, так і частково неусвідомлюваний рівні відносин людини. ТКВ методологічно спирається на концепцію відносин В.М. Мясищева, ідеї Б.Г. Ананьєва про образну природу психічних структур будь-якого рівня та уявлення А.Н. Леонтьєва про чуттєву тканину смислових утворень особистості [7, 9, 10]. Метод кольоро-асоціативного експерименту відрізняється від інших колірних методів своєрідним способом вилучення реакцій на колірні стимули, а оцінка результатів передбачає зіставлення кольорів, пов'язаних з певними поняттями, з їх місцем (рангом) в розкладці та інтерпретацію емоційно-особистісного значення кожної колірної асоціації, на основі чого може бути складено уявлення

про змістовні особливості відносин [12]. Згідно з загальноприйнятим трактуванням [1, 2, 12], емоційно-психологічне значення колір - виборів, а саме «Особистісні» характеристики кольорів, що входять до ТКВ, такі:

1. Синій: чесний, справедливий, незворушний, добросовісний.
2. Зелений: черствий, самостійний, незворушний.
3. Червоний: чуйний, рішучий, енергійний, напружений, чутливий, сильний, чарівний, діяльний.
4. Жовтий: балакучий, безвідповідальний, відкритий, товариський, енергійний, напружений.
5. Фіолетовий: несправедливий, нещирий, егоїстичний, самостійний.
6. Коричневий: поступливий, задрісний, спокійний, добросовісний, розслаблений.
7. Чорний: непривабливий, мовчазний, упертий, замкнутий, егоїстичний, незалежний, ворожий, відлюдний.
8. Сірий: нерішучий, млявий, розслаблений, невпевнений, несамостійний, слабкий, пасивний.

Для проведення ТКВ було розроблено спеціальний опитувальник, який вміщував 12 понять – відносин, створений з врахуванням характеристик астеничного синдрому (скарги при опитуванні) в групах досліджуваних дітей. У роботі було проаналізовано кольорові відносини до таких понять, як здоров'я, товариші (друзі), школа, дитячий будинок, власна поведінка, уроки фізкультури, хвороба (застиуда), втома (стомлюваність), витривалість, сон, майбутнє та ставлення до себе. При проведенні ТКВ формулювання питань звучало таким чином: якого кольору - Ваше здоров'я?, Ваші товариші?, Ви, коли хворієте? . . . і т.д., згідно з опитувальником.

Одночасно з ТКВ всім дітям проведений короткий тест Люшера з використанням восьмиколірного ряду [6].

Математична обробка результатів дослідження проводилась з використанням статистичних програм "Statgraf", "Matstat", Microsoft Excel для Windows, а при вивченні значущості розбіжностей статистичних відбірок використовувались пара- та непараметричні критерії [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Беручи до уваги, що в структурі астеничного синдрому у дітей превалювали скарги на загальну слабкість, стомлюваність, головний біль, зниження працездатності, ми проаналізували кольорові відносини до таких діаметрально протилежних понять, як власне здоров'я – хвороба (табл. 1) та витривалість – стомлюваність (табл. 2).

**Кольоровий вибір у дітей шкільного віку з дитячих будинків
для понять «здоров'я - хвороба» (%)**

Колір	Перша група		Друга група	
	здоров'я	хвороба	здоров'я	хвороба
Синій	3,3	3,3	3,3	10
Зелений	10	6,7	6,7	3,3
Червоний	40	10	30	13,3
Жовтий	20	13,3	23,4	6,7
Фіолетовий	20	3,3	10	3,3
Коричневий	-	13,3	10	10
Чорний	-	26,7	6,7	43,4
Сірий	6,7	23,4	10	10
Всього	100	100	100	100

У школярів з проявами астенії кольорові відносини до поняття здоров'я визначались вибором основних кольорів – на першому місці червоний колір (40% та 30%), на другому – жовтий (20% та 23,4%), на третьому у дітей першої групи був обраний зелений (10%), а у дітей другої групи – по 10% виборів припадали на фіолетовий, коричневий та сірий колір. Поняття «хвороба» асоціювалась у школярів лише з ахроматичними відтінками кольору (коричневий, чорний та сірий обраний у 63,4% випадків у дітей як першої, так і другої групи спостережень), що дозволяє констатувати стійкість основних психоемоційних структур у всіх обстежених дітей.

У динаміці спостереження (через 1,5 та 2,5 місяця після першого обстеження) дослідження емоційного ставлення щодо понять «хвороби» і «здоров'я», проведені нами у 60 дітей шкільного віку з дитячих будинків, незалежно від наявності або відсутності симптомів астенічного синдрому, дозволили констатувати наявність однакового розподілу виборів кольорового ряду при характеристиці емоційних асоціацій власного «Я» в стані здоров'я - більшість дітей вибирали яскраві кольори, в той час, як відчуття себе в стані хвороби асоціювалося з ахроматичними відтінками асоціативного ряду кольорів. Результати цього дослідження узгоджуються з етнографічним аналізом значення кольору, проведеним В. Тернером (1983), який отримав дані про значення світлості кольору та відповідності виділеної цим автором опозиції білого і чорного,

пов'язаної з антитезами «благо – зло», «здоров'я – хвороба», «удача – невдача», що свідчить про наявність транскультуральної стійкості основних колір-емоційних структур.

Згідно з отриманими результатами (табл.2), колірні вибори у школярів як першої, так і другої групи (по 86,7%) щодо власної витривалості в переважній більшості випадків пов'язані з основними відтінками кольорового ряду, серед яких превалює вибір жовтого (33,3% і 26,7%) і червоного (16,7% і 33,3%) кольору. Колірні відчуття дітей у стані втоми у більшості обстежених дітей пов'язані з вибором, насамперед, сірого кольору (третина обстежених дітей і першої, і другої груп спостереження), а також коричневого та чорного (табл. 2).

У динаміці спостереження (через 1,5 та 2,5 місяця після першого обстеження) у дітей шкільного віку з дитячих будинків емоційні відносини до поняття втоми зберігалося у виборі ахроматичних відтінків кольору, особливо значущим рееструвався приріст кількості колірних асоціацій втоми з сірим кольором, що, швидше за все, пов'язано з тим, що дані кольорових відносин вивчалися у дітей з проявами астенічного синдрому, у яких у структурі скарг превалювали саме скарги на швидку стомлюваність, які частково зберігалися у дітей у динаміці спостереження, і що за часом обстеження співпало з підготовкою та проведенням випускних та перевідних іспитів у школі (закінчення навчального року).

Таблиця 2

Кольоровий вибір у дітей шкільного віку з дитячих будинків для понять «витривалість – втома» (%)

Колір	Перша група		Друга група	
	витривалість	втома	витривалість	втома
Синій	13,3	16,7	10	3,3
Зелений	10	3,3	13,3	23,3
Червоний	16,7	3,3	33,3	10
Жовтий	33,3	13,3	26,7	10
Фіолетовий	10	3,3	3,3	3,3
Коричневий	10	20	3,3	3,3
Чорний	-	10	-	13,3
Сірий	3,3	30	10	33,3
всього	100	100	100	100

Враховуючи наявність симптомів астеничного синдрому у всіх дітей, включених у дослідження, що підтверджувалося наявністю специфічних скарг дітей на зниження працездатності, швидку стомлюваність, загальну слабкість, труднощі в навчанні й зниження пам'яті, до ТКВ включена оцінка колір - асоціативного ряду до таких понять, як школа й уроки фізкультури, що, з одного боку, відображає різні види діяльності в групах

обстежених дітей - розумову працю й фізичне навантаження. З іншого боку, необхідність оцінки емоційного відношення до школи визначається й фактом того, що основним видом діяльності у дітей у віці від 7 до 17 років є навчання в школі. Емоційні характеристики кольорових виборів відносин до школи та навчання представлені у таблиці 3.

Таблиця 3.

Кольоровий вибір у дітей шкільного віку з дитячих будинків для понять «уроки фізкультури – школа» (%)

Колір	Перша група		Друга група	
	уроки фізкультури	школа	уроки фізкультури	школа
Синій	16,7	3,3	23,3	13,3
Зелений	10	10	13,3	10
Червоний	10	40	10	13,3
Жовтий	30	20	20	16,7
Фіолетовий	16,7	20	3,3	3,3
Коричневий	10	-	16,7	20
Чорний	6,7	-	6,7	20
Сірий	-	6,7	6,7	3,3

При оцінці відносин до школи (табл. 3) у дітей першої групи емоційно привабливими були обрані червоний (40%), жовтий і фіолетовий (по 20%), у той час, як у дітей з другої групи переважав вибір коричневого й чорного (по

20%), а також жовтого (16,7%) кольорів, при цьому вибір коричневого та чорного кольору при асоціації зі школою та навчанням був притаманний практично всім хлопчикам випускних класів. При оцінці асоціацій кольорів щодо уро-

ків фізкультури в первинному обстеженні переважає вибір основних кольорів (66,7% і 66,6%).

У динаміці подальшого дослідження в методиці ТКВ відносини як до школи, так і до занять фізкультурою змінюється в бік збільшення кількості виборів ахроматичних кольорів у всіх обстежених дітей, і в останньому опитуванні вибір сіро-коричнево-чорних кольорів зафіксований у третини опитаних дітей при оцінюванні уроків фізкультури, що, швидше за все, пов'язано із загальною виснаженістю організму в кінці навчального року.

У структурі проявів астенічного синдрому в групах обстежених дітей домінували скарги на поганий сон (60% і 53,3%). Проведений аналіз колір-асоціацій снів показав, що в 36,7% випадків у дітей першої і в 46,7% випадків у дітей другої групи спостереження снів асоціювалися з ахроматичними відтінками кольору (табл. 4), серед яких переважав вибір чорного (23,3%) і сірого (26,7%) кольору. У всіх дітей зі скаргами на поганий сон превалював вибір чорного кольору, який у переважній більшості випадків зберігався впродовж всього періоду динамічного спостереження. З основних відтінків у дітей першої групи переважав вибір червоного (23,3%), а у дітей другої групи - жовтого (26,7%) кольору.

Таблиця 4

Кольоровий вибір у дітей шкільного віку з дитячих будинків для поняття «сон» (%)

Колір	Перша група	Друга група
Синій	13,3	10
Зелений	6,7	3,3
Червоний	23,3	6,7
Жовтий	13,3	26,7
Фіолетовий	6,7	6,7
Коричневий	6,7	10
Чорний	23,3	10
Сірий	6,7	26,7

Проведення ТВК в динаміці спостереження показало, що у всіх дітей з проблемами сну або зберігається, або навіть збільшується вибір ахроматичних кольорів, що зумовлює необхідність проведення терапії (як психологічної корекції, так і медикаментозної).

Цікаві результати дав аналіз вибору кольору, з яким дитина шкільного віку асоціює сама себе, та асоціативний вибір до поняття «власне майбутнє» (табл. 5).

Таблиця 5

Кольоровий вибір у дітей шкільного віку з дитячих будинків для понять «відносини до себе – майбутнє» (%)

Колір	Перша група		Друга група	
	майбутнє	відношення до себе	майбутнє	відношення до себе
Синій	16,7	13,3	10	10
Зелений	5,7	10	3,3	6,7
Червоний	16,7	23,3	16,7	30
Жовтий	40	36,7	40	33,3
Фіолетовий	13,3	-	20	14,3
Коричневий	-	-	3,3	-
Чорний	-	-	3,3	-
Сірий	6,7	6,7	3,3	3,3

Згідно з результатами проведеного аналізу колірних асоціацій у групах обстежених дітей щодо відносин до себе (чим менше ранг цього кольору в розкладці, тим вище впевненість дитини в собі, його самоповага), можна відзначити, що переважна кількість обстежених дітей вибирали яскраві відтінки кольорового ряду, що свідчить про наявність достатньо

високої впевненості в собі, при чому аналогічний вибір простежувався у всіх обстежених дітей у динаміці спостереження тричі – через 1,5 та 2,5 місяці після першого обстеження. Переважним при оцінці асоціації як себе з кольором, так і колір - асоціації з майбутнім у дітей обох груп був вибір червоного й жовтого кольору.

При зіставленні результатів ТКВ та короткого тесту Люшера згідно з рекомендаціями Т.Н. Бояршинової, нами проведено аналіз активності і працездатності, яка оцінюється за розташуванням в колірному ряді робочої групи кольорів [1, 3, 4], їх «зібраності» або «розбитості». Також нами оцінювалася виразність актуальної проблеми з урахуванням тривоги (розташування основних кольорів в кінці ряду) і компенсації (наявність ахроматичних кольорів на початку ряду), що дозволило оцінити тривожність у групах обстежених дітей на початку обстеження (табл. 6).

Таблиця 6

Показник	Первинне обстеження	
	перша група	друга група
Низька працездатність	23 дитини (76,7%)	20 (66,7%)
Висока тривожність	21 (70%)	20 (66,7%)

Проведення короткого тесту Люшера дозволило виявити наявність ускладненої адаптації в групах дітей шкільного віку з дитячих будинків, яка оцінювалася як перший рівень дезадаптивного стану, що, за даними кореляційного аналізу, було пов'язано з тривалою емоційною напругою і виявлялося зрушенням 5-го кольору ліворуч, що згідно з загальноприйнятими тракту-

ваннями, віддзеркалює труднощі соціальної адаптації. У цьому дослідженні, незалежно від групи спостереження, у кожній четвертій дитини (15 дітей) найбільша кількість ахроматичних і змішаних виборів виявлялась на перших позиціях, що відображувало високий рівень дезадаптації.

Таким чином, проведення ТКВ дозволяє оцінити психо-емоційний стан дітей, виявити проблеми й особливості емоційних відносин до значущих понять, вчасно розробити психологічні коригуючі програми та за необхідності своєчасно провести медикаментозну корекцію.

ВИСНОВКИ

1. Проведення тесту кольорових відносин у дітей шкільного віку з дитячих будинків дозволило виявити численні залежності між виразністю проявів астеничного синдрому та вибором кольору, що формує особливості формування ставлення до себе та актуального стану (астенія).

2. Аналіз тесту Люшера у дітей шкільного віку з дитячих будинків показав, що в 67% спостережень реєструвалась ускладнена адаптація (за рахунок низької працездатності й високої тривожності) та у 25% випадків – високий рівень дезадаптації.

3. Особливості психо-емоційного стану та наявність різномірної дезадаптованості у дітей шкільного віку з дитячих будинків зумовлюють необхідність розробки психолого-медичних корекційних програм.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бажин Е.Ф., Эткинд А.М. Цветовой тест отношений: метод. рекомендации / Е.Ф. Бажин, А.М. Эткинд. – Л.: ЛНИИ ПНИ им. В.М.Бехтерева, 1985. – 19 с.
2. Базыма Б.А. Цвет и психика. — Х.: ХДАК, 2001. — 172 с.
3. Державна доповідь про становище дітей в Україні за підсумками 2005 року «Соціальний захист дітей-сиріт та дітей, позбавлених батьківського піклування: досвід реформування». – К., 2006. – 151 с.
4. Кузнецов П.В. Адаптация как функция развития личности / П.В. Кузнецов. – Саратов, 1991. – 75 с.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
6. Люшер М. Цвет вашего характера. – М.: Издво: «Рипол классик», «Вече», 1997. – 236 с.
7. Мясищев В.Н. Психология отношений: Избранные психологические труды / под ред. Бодалева А.А. - М.: Модэк МПСИ, 2004 - 356 с.
8. Прихожан А.М. Психология сиротства / А.М. Прихожан, Н.Н. Толстых. – Питер, 2005.– 400 с.
9. Психология личности: хрестоматия / под ред Ю.Б. Гиппенрейтер. – М.: АСТ Астрель, 2009. – 624 с.
10. Рубинштейн С.Л. Основы общей психологии / С.Л. Рубинштейн. – СПб.: Питер, 2000. – 712 с.
11. Сарджвеладзе Н.И. Личность и её взаимодействие с социальной средой. – Тбилиси: Мецниереба, 1989. – С. 70- 91.
12. Собчик Л.Н. Метод цветových выборов. Модифицированный восьмицветовой тест Люшера. – СПб.: Речь, 2001. – 112 с.
13. Спеціальна доповідь уповноваженого Верховної ради України з прав людини. Розділ V. Стан дотримання прав уразливих груп дітей // Голос України // <http://www.ombudsman.kiev.ua>
14. Юр'єва Л.М. Реабілітація підлітків, позбавлених батьківського піклування / Л.М. Юр'єва, Е.І. Гура. – Д.: Журфонд, 2009. – 117 с.
15. Ясюкова Л.А. Прогноз и профилактика проблем обучения, социализация и профессиональное самоопределение старшеклассников: (метод. руководство, Т. 1) / Л.А. Ясюкова. – Имятон, 2005.
16. UN: Українські новини від 03.10.2011// <http://un.ua/rus>

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ У ЖІНОК ПІСЛЯ КОНСЕРВАТИВНОЇ МІОМЕКТОМІЇ

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»
кафедра акушерства і гінекології
(зав. – д. мед. н., проф. В.О. Потапов)*

Ключові слова: лейоміома матки, консервативна міомектомія, репродуктивна функція, органозберігаюче лікування, агоністи ГнРГ, вагітність, пологи
Key words: uterine leiomyoma, myomectomy, reproductive function, conservative treatment, GnRH agonists, pregnancy, parturition

Резюме. В дослідженні приймало участь 235 жінок, із них 80 практично здорових жінок склали контрольну групу. В основну групу вошли 155 больних с лейоміомою матки. Было проведено рандомизированное исследование новой схемы применения агонистов ГнРГ, когда инъекция депо-формы препарата проводилась на 1-3 день менструального цикла, а миомэктомия с перевязкой маточных артерий выполнялась на фоне flare-up эффекта, сопровождающегося супрафизиологическим повышением уровня эстрадиола и, как следствие, повышением васкуляризации миомы. Предложенная новая схема использования а-ГнРГ перед миомэктомией, так называемая транзиторная гиперваскуляризация миомы, позволила достоверно уменьшить частоту возникновения бесплодия после миомэктомии; в 1,4 раза увеличить частоту наступления беременности; в 3,4 раза повысить частоту родов.

Summary. The study involved 235 women, of them 80 healthy subjects were in control group. 155 women with uterine leiomyoma were randomized in the main group to study of new regimen of GnRH agonists. Depot forms of the drug were injected in 1-3 days of the menstrual cycle and myomectomy with uterine arteries ligation was performed on a background of flare-up effect, accompanied by a supraphysiological increase in estradiol levels and, consequently, increased vascularization of fibroids. The proposed new scheme of a-GnRH usage before myomectomy, so-called transient hypervascularization of fibroids has significantly reduced rate of infertility, by 1,4 times increases rate of pregnancy and by 3,4 times increase rate of labor and delivery.

Враховуючи той факт, що в цілому здоров'я жінок в Україні за останні роки значно погіршилося під впливом численних факторів, збереження і відновлення репродуктивного здоров'я є найважливішим медичним та державним завданням, позитивний результат якого визначає можливість збереження генофонду. В останні роки в Україні все більше уваги приділяється репродуктивному здоров'ю жінок, про що свідчить створення в 2011 році нового Національного проекту під патронатом президента України – «Нове життя – нова якість охорони здоров'я материнства та дитинства».

Одним із поширених факторів, що негативно впливають на жіночу репродуктивну функцію, є лейоміома тіла матки (ЛТМ) – найбільш поширена пухлина жіночої репродуктивної системи, яка знижує репродуктивний потенціал, працездатність та якість життя жінок. Розповсюдженість ЛТМ становить 20-30% у жінок репродуктивного віку. Причому сьогодні спостерігається негативна тенденція щодо «омолодження» цього діагнозу [1, 3].

Незважаючи на велику кількість доступних органозберігаючих методів лікування ЛТМ, перш за все таких, як консервативна міомектомія, питання відновлення репродуктивної функції, впливу цих методів лікування міоми на перебіг вагітності та пологів залишаються дискусійними. Необхідною передумовою ефективного органозберігаючого лікування ЛТМ є не лише удосконалення самої методики, але й заходи, спрямовані на зниження кількості рецидивів міоми, відновлення репродуктивної функції, покращення якості перебігу вагітності та забезпечення фізіологічного розрешення пологів.

Одним з методів покращення результатів міомектомії є розроблена нами методика застосування агоністів гонадотропін-релізінг гормонів (а-ГнРГ), заснована на їх так званому flare-up ефекті, який характеризується супрафізіологічним підвищенням рівня естрадіолу, що спричиняє вазодилатацію і активізацію мітогічних та синтетичних процесів у клітинах міоми. Це підвищує чутливість клітин міоми до ішемії, яка спричинюється оклюзією маткових артерій під

час міомектомії. Застосування методики дозволило знизити частоту рецидивів ЛТМ [2,4,5].

Метою дослідження була оцінка перебігу вагітності та особливості пологів після мінілапаротомної консервативної міомектомії із застосуванням запропонованої методики використання а-ГнРГ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У клінічному дослідженні брало участь 235 соматично практично здорових жінок репродуктивного віку. Контрольну групу (група 1) склали 80 практично здорових жінок, які планували вагітність напередодні дослідження. Групу 2 склали 155 хворих, що піддалися мінілапаротомній міомектомії, які за допомогою рандомізації та стратифікації за віком були розділені на підгрупи: до підгрупи 2а увійшли 53 жінки, яким була призначена запропонована методика; до підгрупи 2b увійшли 47 жінок, яким були застосовані а-ГнРГ до операції; підгрупу 2с склали 55 жінок, яким не призначалася передопераційна підготовка.

Суть запропонованої методики полягала у призначенні а-ГнРГ (гозерелін ацетат 3,6 мг) підшкірно на 1-3 день менструального циклу, після чого суттєво підвищуються рівні ФСГ та естрадіолу за рахунок підсиленої стимуляції рецепторів ГнРГ гіпофізу. Консервативна міомектомія була призначена на 5-10 добу після ін'єкції препарату на тлі гіперестрогенії (відразу після закінчення менструації).

Після міомектомії жінки, які отримували а-ГнРГ (підгрупи 2а та 2b), продовжували отри-

мувати цей препарат протягом 2-3 місяців. Жінки з підгрупи 2с після ЕМА не отримували гормональної терапії, але підлягали такому ж ретельному спостереженню, як і основна група.

Повторне УЗД, огляд гінеколога та анкетування були виконані через 1, 3, 6, 12 місяців після операції. Подальше обстеження проводилось щорічно. Всі пацієнтки були оглянуті напередодні втручання, був ретельно зібраний анамнез, всім було виконано ультразвукове дослідження органів малого тазу. У випадку настання вагітності простежувався її перебіг та наслідки.

Отримані дані оброблялися на ЕОМ за допомогою програми Statistica 8 (StatSoft, США). У дослідженні було прийнято рівень статистичної значущості $p < 0,05$. Для порівняння досліджуваних груп використовувався точний критерій Фішера та критерій χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній період спостереження за жінками становив $44 \pm 4,5$ місяця. Мінімальний термін – 18 міс, максимальний – 67 міс. Групи, що досліджувались, не відрізнялися вірогідно за тривалістю спостереження.

Як представлено в таблиці 1, групи, що досліджувались, не відрізнялися статистично значущо за середнім віком, індексом маси тіла, середньою кількістю видалених вузлів ($p > 0,05$). Середня тривалість госпіталізації була незначно нижчою у підгрупі 2а порівняно з рештою підгруп групи 2, але ця різниця не була вірогідною.

Таблиця 1

Характеристики досліджуваних груп (M±m)

Характеристика	Група 1 (n=80)	Група 2 (n=155)		
		підгрупа 2а (n=53)	підгрупа 2b (n=47)	підгрупа 2с (n=55)
Середній вік, роки	32±0,97*	33,6±0,46	34,8±0,58	32,1±0,61
Індекс маси тіла, кг/м ²	22,9±1,6	22,7±2,8	23,1±3,1	21,9±2,6
Тривалість госпіталізації, дні	–	7,0±0,2	7,5±0,1	7,8±0,2
Середня кількість вузлів	–	2,4±0,4	2,0±0,3	1,9±0,5

Примітка: вірогідної різниці виявлено не було

Крім того, досліджувані групи не відрізнялись за частотою соматичної та супутньої гінекологічної патології, даними акушерського анамнезу, які гіпотетично могли вплинути на функціонування репродуктивної функції (табл. 2). Єдиною відмінністю між групами 1 та 2 було стовідсоткове бажання мати вагітність найближ-

чі 3 роки у контрольній групі, що було критерієм включення. Серед жінок з ЛТМ лише приблизно половина бажала мати вагітність у найближчі роки. Підгрупи а, b та с не відрізнялися статистично значущо за рахунок рандомізованого розподілу.

**Репродуктивна функція до включення в дослідження
у жінок обстежених груп, абс. ч. (%)**

Характеристика	Група 1 (n=80)	Група 2 (n=155)		
		підгрупа 2a (n=53)	підгрупа 2b (n=47)	підгрупа 2c (n=55)
Бажали мати вагітність	80* (100,0)	27 (50,9)	24 (51,1)	29 (52,7)
Неплідність до лікування	–	15 (28,3)	11 (23,4)	13 (23,6)
Вагітність (всього)	56 (70,0)	40 (75,5)	33 (70,2)	34 (61,8)
1	37 (46,3)	23 (43,4)	21 (44,7)	24 (43,6)
2 і більше	19 (23,7)	16 (30,2)	10 (21,3)	13 (23,6)
Пологи (всього)	23 (28,8)	22 (41,5)	20 (42,6)	17 (30,9)
1	17 (21,3)	13 (24,5)	12 (25,5)	14 (25,5)
2 і більше	6 (7,5)	7 (13,2)	6 (12,8)	7 (12,7)
Аборти (всього)	33 (41,3)	29 (54,7)	30 (63,8)	37 (67,3)
медичні	23 (28,8)	12 (22,6)	19 (40,4)	14 (25,5)
нимовільні	10 (12,5)	14 (26,4)	18 (38,3)	19 (34,5)
Кесарів розтин	3 (3,0)	3 (3,6)	2 (10,0)	3 (17,6)
Позаматкова вагітність	3 (3,0)	2 (9,1)	2 (10,0)	3 (17,6)

Примітка: * - відмінність вірогідна із рештою груп при $p < 0,05$

У таблиці 3 представлені результати спостереження за репродуктивною функцією у досліджуваних групах. Враховуючи те, що у жінок з ЛТМ не всі жінки планували вагітність, розрахунки відсотків вагітностей велися від кількості жінок, які бажали мати вагітність, що вказано у першому рядку табл. 2.

Як представлено у таблиці 3, частота неплодності, яка була діагностована вперше, була на рівні 11% у всіх досліджуваних групах, окрім підгрупи 2a, де вона становила лише 3,8, що було вірогідно менше навіть порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Але слід мати на увазі той факт, що у певної частини жінок з ЛТМ вже була діагностована неплодність на початку дослідження (табл. 2). Отже, якщо скласти ці дві цифри, то у жінок з ЛТМ за період спостереження частота неплодності сягала в середньому 35%. Частота вилікування неплодності не відрізнялася вірогідно серед основних підгруп. Так, у підгрупі 2a було виліковано 6 жінок (40,0% від загальної кількості жінок з неплодністю), у підгрупі 2b – 4 жінки (36,4%), у підгрупі 2c – 5 жінок (38,5%). Отже, результати лікування неплодності не були залежними від схеми, що застосовувалася, але частота виникнення неплодності «de novo» була найменшою у жінок, які використовували запропоновану схему лікування.

Частота вагітностей у практично здорових жінок була дещо нижчою від загальнопопуляційного рівня. Цей показник у підгрупі 2a впритул наблизився до показника контрольної групи, становив 77,8%, що було вірогідно більше ніж у решти основних підгруп ($p < 0,05$), причому найменша кількість вагітностей була у підгрупі 2c, жінки якої взагалі не отримували ніякої передопераційної терапії.

Частота самовільних абортів була на одному рівні у всіх досліджуваних групах. Це легко пояснити відомим основним етіологічним чинником ранніх невиношувань вагітності – генетичними порушеннями під час гаметогенезу та раннього ембріогенезу, що ніяк не пов'язано з ЛТМ та її лікуванням. Частота пізніх самовільних абортів була вірогідно більшою у підгрупі 2b порівняно з рештою груп ($p < 0,05$). Відомо, що ЛТМ та хірургічні втручання на матці, такі як міомектомія, належать до анатомічних причин пізніх викиднів. Але в цьому дослідженні недостатньо спостережень для доказу впливу перелічених чинників на частоту пізніх невиношувань вагітності.

Частота медичних абортів та позаматкових вагітностей не перевищувала показники, характерні для української популяції, і групи, що досліджувались, не відрізнялися за цими показниками.

Репродуктивна функція за період спостереження у жінок обстежених груп, абс. ч. (%)

Характеристика	Група 1 (n=80)	Група 2 (n=155)		
		підгрупа 2a (n=53)	підгрупа 2b (n=47)	підгрупа 2c (n=55)
Неплідність після лікування (de novo)	9 (11,3)	2 (3,8)*	4 (8,5)	7 (12,7)
Вилікувана неплодність	–	6 (11,3)	4 (8,5)	5 (9,1)
Всього вагітностей	63 (78,8)*	21 (77,8)*	15 (62,5)	14 (48,3)
Самовільний аборт (до 12 тиж.)	8 (10,0)	3 (11,1)	4 (16,7)	2 (6,9)
Самовільний аборт (після 12 тиж.)	2 (2,5)	1 (3,7)	3 (12,5)**	2 (6,9)
Медичний аборт	2 (2,5)	2 (7,4)	2 (8,3)	3 (10,3)
Позаматкова вагітність	–	1 (3,7)	2 (8,3)	3 (10,3)
Пологи (всього)	51 (63,8)*	14 (51,9)*	4 (16,7)	4 (13,8)
Пологи передчасні	5 (9,8)**	3 (21,4)	1 (25,0)	1 (25,0)
Кесарів розтин	6 (11,8)**	6 (42,9)	2 (50,0)	2 (50,0)

Примітки: * - відмінність вірогідна порівняно з підгрупами 2b та 2c при $p < 0,05$; ** - відмінність вірогідна із рештою груп при $p < 0,05$

Слід звернути увагу на частоту пологів, яка була найвищою у практично здорових жінок та жінок підгрупи 2a. У жінок, які використовували запропоновану схему застосування а-ГнРГ, частота пологів у 3,4 разу перевищувала її у підгрупах 2b та 2c. Передчасні пологи були статистично значущо частішими в основних підгрупах порівняно з практично здоровими жінками, де частота передчасних пологів не перевищувала частоту передчасних пологів у популяції. Це пояснюється можливим механічним впливом лейоміоми та/або рубця на матці. Цілком передбаченою була вкрай висока частота розрішення пологів шляхом кесаревого розтину у основних досліджуваних групах. Основними показаннями були: рубець на матці, неправильне положення плода, тривала неплодність, рецидив

міоми з необхідністю виконання симультанної міомектомії.

ПІДСУМОК

Запропонована нова схема використання а-ГнРГ, так звана транзиторна гіперваскуляризація міоми з подальшою ішемізуючою процедурою під час консервативної міомектомії, дозволила вірогідно зменшити частоту виникнення неплодності після міомектомії; у 1,4 разу збільшити частоту настання вагітності; у 3,4 разу підвищити частоту пологів. Перспективою подальших досліджень є вивчення можливих зв'язків між рецидивами, локалізацією, відповіддю на терапію лейоміоми матки й перебігом вагітності та пологів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Камінський В.В. Збереження репродуктивного здоров'я жінки – основа формування здорової нації / В.В. Камінський, Л.Б. Маркін, С.І. Жук // Здоров'я України.-2008.- № 9. – С. 58-59.
 2. Медведєв М.В., Потапов В.О., Рубан Н.К. Предиктори рецидивування лейоміоми матки після емболізації маткових артерій / М.В. Медведєв, В.О. Потапов, Н.К. Рубан // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.-2011. – № 1. – С. 157-160.
 3. Современные аспекты органосохраняющей терапии лейомиомы матки / Татарчук Т.Ф., Косей

Н.В., Могилевский Д.М. [и др.] // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – Т.25, №1. – С. 123-129.
 4. Bischof J., Fahssi W., Smith D. A parametric study of freezing injury in ELT-3 uterine leiomyoma tumour cells / J. Bischof, W. Fahssi, D. Smith // Hum. Reprod. –2001. – Vol.16, N2.- P. 340-348.
 5. Isonishi S., Coleman R.L., Hiramama M. Analysis of prognostic factors for patients with leiomyoma treated with uterine arterial embolization / S. Isonishi, R.L. Coleman, M. Hiramama // Am. J. Obstet. Gynecol.- 2008.- Vol.198, N3.-P. 271-276.

**В. Лю,
І.М. Бондаренко,
О.І. Асєєв,
В.Ф. Завізіон,
М.В. Артеменко,
М.Х. Ельхажж**

ВПЛИВ ПРОГНОСТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА ТРИВАЛІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ З МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧІНКУ

*ДЗ Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України
кафедра онкології та медичної радіології
(зав. – д.мед.н., проф. І.М. Бондаренко)*

Ключові слова: рак молочної залози, метастази в печінку, рецептори стероїдних гормонів, епідермальний фактор росту 2-го типу, прогноз

Key words: breast cancer, metastases in the liver, steroid hormon receptors, epidermal growth factor type-2

Резюме. *Метастази в печень встречаются у каждой пятой больной раком молочной железы и являются независимым фактором плохого прогноза. Позитивный статус рецепторов 2-го типа эпидермального фактора роста человека оказывает достоверно негативное влияние на выживаемость. Уровень рецепторов стероидных гормонов на выживаемость больных с метастатическим поражением печени при раке молочной железы достоверного влияния на прогноз не оказывает. Биохимические изменения крови при химиотерапии больных раком молочной железы с метастазами в печень не являются независимым критерием плохого прогноза.*

Summary. *Metastases in liver occur in every fifth woman with breast cancer being an independent factor of bad prognosis. Positive status of receptors of type-2 of human epidermal growth factor causes authentically negative influence on survival. Level of steroid hormon receptors does not influence survival of patients with liver metastatic breast cancer as well as have no authentic influence on prognosis. Biochemical blood changes during chemotherapy are not considered as an independent criterion of bad prognosis in patients with liver metastatic breast cancer.*

Рак молочної залози (РМЗ) сьогодні є однією з найбільш поширених злоякісних пухлин і набуває характеру епідемії у жінок старше 40 років як в економічно розвинених країнах, так і в країнах з низьким рівнем медичного забезпечення. РМЗ є поліетіологічним захворюванням, у розвитку якого відіграють роль різні фактори (спадкові, репродуктивні, гормональні, метаболічні та ін.) [3, 6, 7]. У 1999р. колегією американських патологів розроблено комплекс прогностичних чинників, що мають принципове значення при РМЗ, які були структуровані у 3 категорії (за рівнем клінічної значущості). До першої категорії входять розмір пухлини, статус лімфовузлів, гістологічна форма та ступінь диференціації пухлини, число мітотичних фігур, визначення рецепторів до естрогенів та прогестерону. До другої категорії віднесені експресія Her-2/neu, p53-онкопротеїна, маркера проліферації Ki-67 та наявність інвазії в лімфатичні або кровоносні судини. До третьої категорії включені показники плоідності пухлини, активності ангіогенезу, експресія pS2-протеїну, bcl-2-онкопротеїну, катепсину D, EFGF [2, 8].

Відомо також, що пухлини молочної залози, що містять обидва чи хоча б один з рецепторів стероїдних гормонів, мають більш сприятливий перебіг [5].

Клінічний перебіг РМЗ з метастазами в печінку має свої особливості [3, 6, 7, 8]. Печінка є мішенню для метастазів злоякісних новоутворень багатьох органів. Найбільш часто в печінку метастазують рак легенів, товстої кишки, молочної залози, підшлункової залози й шлунка. Метастатичні пухлини зазвичай представлені множинними, іноді поодинокими вузлами. Метастази, як правило, повторюють будову первинної пухлини і зберігають властиві їй імуногістохімічні й молекулярні маркери [4].

Печінка – найбільш часта локалізація гематогенних метастазів пухлин незалежно від того, чи дренується первинна пухлина системою ворітної вени або іншими венами великого кола кровообігу. Метастази в печінку виявляють приблизно у 20% хворих зі злоякісними пухлинами молочної залози. Досить рідко відбувається інвазія печінки шляхом проростання в неї злоякісних пухлин сусідніх органів, а також ретроградне

метастазування по лімфатичних шляхах і розповсюдження по ходу кровоносних судин [9].

Метастазування в печінку відбувається частіше при розташуванні пухлини в нижніх квадрантах, звідки лімфатичний і венозний відтік йде в черевну порожнину.

Симптоми метастазування в печінку на початкових стадіях практично відсутні, може збільшитися зміст пухлинних маркерів: в першу чергу раково-ембріонального антигену (РЕА) і муциноподібного карцинома-асоційованого антигену (МСА).

Виявлення метастазів у вісцеральних органах при РМЗ є серйозною проблемою в онкології, яка вивчена недостатньо. Відомо, що наявність вісцеральних метастазів сильно погіршує прогноз у хворих з РМЗ. Цей фактор визначено рекомендаціями Європейського товариства онкологів як один з тих, що найбільш сильно впливає на результат захворювання. Серед вісцеральних метастазів найчастіше зустрічаються ураження таких органів як вісцеральні лімфатичні вузли, печінка, легені. При цьому існують розрізнені дані про те, що прогноз РМЗ сильно відрізняється залежно від наявності метастазів кожної з локалізацій [2, 3].

Матеріали та методи досліджень

Ретроспективно проаналізовано історії хвороби 57 хворих на РМЗ з метастазами, при цьому 37 пацієнтів мали метастази в печінку - ці хворі увійшли в основну групу нашого дослідження, 20 жінок мали метастатичний РМЗ без виявлених метастазів в печінці і були включені в контрольну групу. Всі пацієнтки проходили стандартне обстеження й комплексне лікування на базі Дніпропетровської міської багатопрофільної клінічної лікарні № 4. Тривалість спостереження від 1 до 90 місяців. Для верифікації пухлини використовувався гістологічний метод. Матеріал для дослідження отримано шляхом біопсії первинної пухлини або радикальної чи діагностичної операції. Фенотип пухлини (естрогенові, прогестеронові рецептори й рецептори до епідермального фактору росту 2-го типу) вивчався за допомогою імуногістохімічного методу. Оцінка ефективності лікування проводилася за допомогою спіральної комп'ютерної томографії із застосуванням критеріїв RECIST версія 1.0.

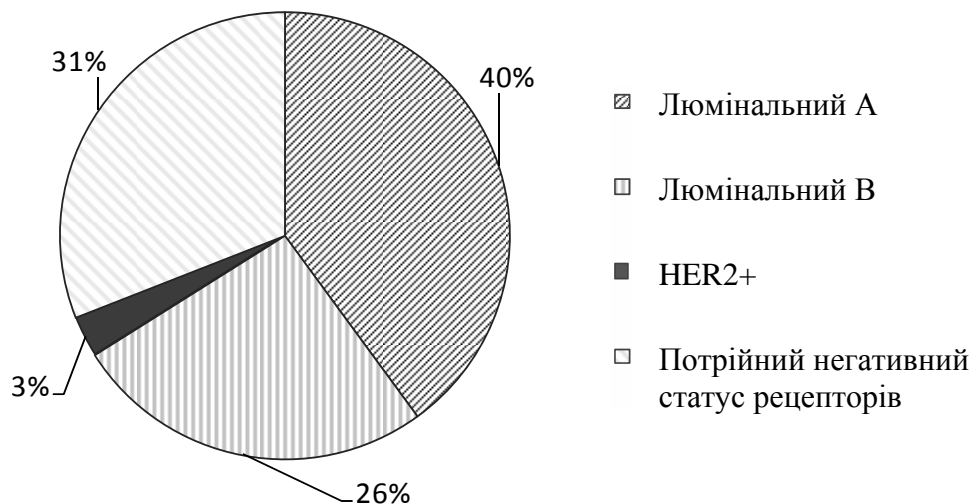


Рис. 1. Характеристика груп хворих за імуногістохімічним типом пухлини

Усі хворі на момент аналізу історії хвороби мали РМЗ з метастазами й хоча б одну лінію лікування (хіміо- або гормонотерапії) з приводу метастатичного раку в анамнезі.

На момент перших проявів захворювання в репродуктивному віці були 17 (46%) хворих, у менопаузі 20 (54%).

Вузлову форму раку мали 25 (68%) пацієток, дифузну - 12 (32%). У 6 (6%) хворих у процесі

спостереження з'явилися нові вогнища пухлини (внутрішньоорганні метастази) в ураженій молочній залозі.

За ступенем злоякісності пухлини (G) хворі розподілилися таким чином: G1 та G4 не були виявлені в жодної пацієнтки, G2 була в 12 пацієток (32%), G3 - у 17 (46%), у 8 пацієток (22%) ступінь злоякісності не був встановлений.

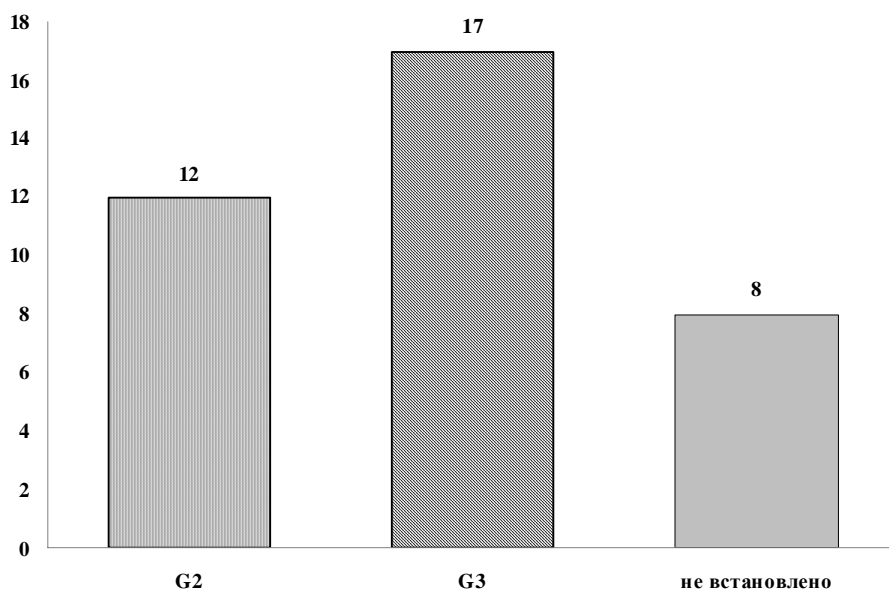


Рис. 2. Розподіл хворих за ступенем злоякісності пухлини молочної залози

Матеріали, отримані в результаті дослідження, піддавалися варіаційно-статистичній обробці. Обробка результатів досліджень проводилася з використанням загальноприйнятих методів математичної статистики: для кількісних ознак - параметричними методами, для якісних - непараметричними [1].

Аналіз результатів проводився на підставі оцінки достовірності відмінностей середніх величин вибірок шляхом розрахунку помилок середніх значень.

Для виявлення достовірності у відмінностях порівнюваних величин використовували критерій Стюдента, ксі-квадрат, критерій Краскела-Уолліса. Використано програмне забезпечення IBM SPSS Statistic 19.0 (trial version).

За мінімальну допустиму ймовірність відповідно до рекомендацій для медичних досліджень брали $p < 0,05$, тобто ймовірність безпомилкового прогнозу становила 95% і більше.

Результати дослідження. За даними літератури вивчена поширеність метастатичного ураження печінки у хворих на РМЗ. У різних дослідженнях відзначено, що метастази в печінку виявляються приблизно у кожній 5-ї хворій на РМЗ. При цьому, у 70% наявні симптоми, а у 30% спостерігається безсимптомна наявність метастатичних вогнищ у печінці. Найбільшу точність у діагностиці метастатичного ураження печінки має комп'ютерна томографія - 95,3% [10].

Однією з причин незадовільних результатів лікування при метастазах РМЗ є відсутність специфічних симптомів ураження печінки протягом тривалого часу. Пацієнтки пред'являють скарги на відчуття тяжкості в правому підребер'ї, погіршення апетиту, озноби, періодичну субфебрильну лихоманку, нездужання, підвищену стомлюваність, втрату маси тіла. Печінка збільшується, виступає з-під краю реберної дуги, край її стає щільним, бугристим та болючим при пальпації. Однак виражена болючість при пальпації для метастазів печінки все ж не є характерною.

Прогностичне значення метастатичного ураження печінки у хворих на РМЗ становить особливий інтерес для сучасної онкології.

У результаті проведеного аналізу встановлено, що наявність метастазів у печінку у хворих на РМЗ є незалежним достовірним фактором прогнозу загальної виживаності.

Як показано на рисунку 3, загальна виживаність значно нижча у хворих з метастазами в печінку. Так, у пацієнтів з ураженням печінки (А) медіана загальної виживаності становила 10,59 міс. (індекс довіри (ІД) – 95%, від 3,56 до 21,96), а у разі відсутності ураження печінки (В) - 25,20 міс. (ІД – 95%, від 16,15 до 32,2). При цьому середнє значення загального виживання становило 27,11 міс. та 15,2 міс. відповідно.

Встановлено, що в поєднанні з таким чинником, як інфільтративна форма росту (рис.4), прогноз достовірно погіршується.

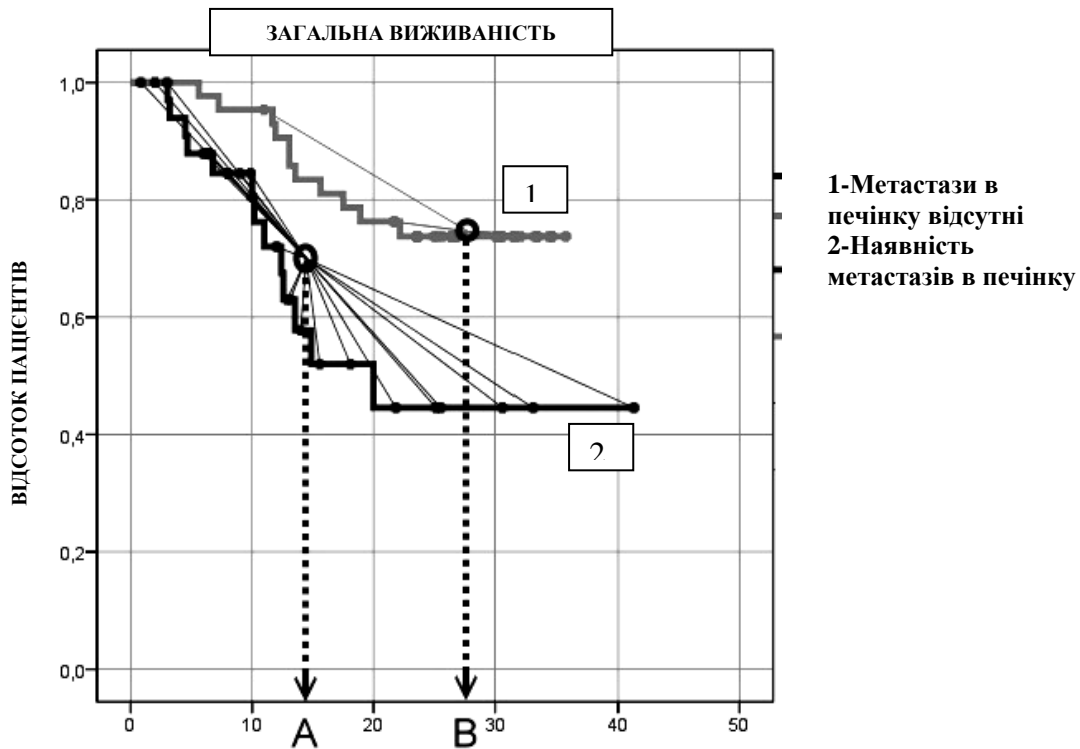


Рис. 3. Оцінка прогностичного впливу на загальну виживаність наявності метастатичного ураження печінки у хворих на рак молочної залози (Функція дожиття, метод Каплана-Майєра, тест LogRank, $p < 0,05$)

Вивчені результати імуногістохімічних досліджень пухлин у хворих на РМЗ з метастазами в печінку. Встановлено, що позитивний статус рецепторів 2-го типу епідермального фактора росту людини має достовірно негативний вплив

на прогноз у пацієнтів з РМЗ з метастазами в печінку (рис. 5). Статус рецепторів прогестерону не мав достовірного впливу на прогноз у хворих на РМЗ з метастатичним ураженням печінки.

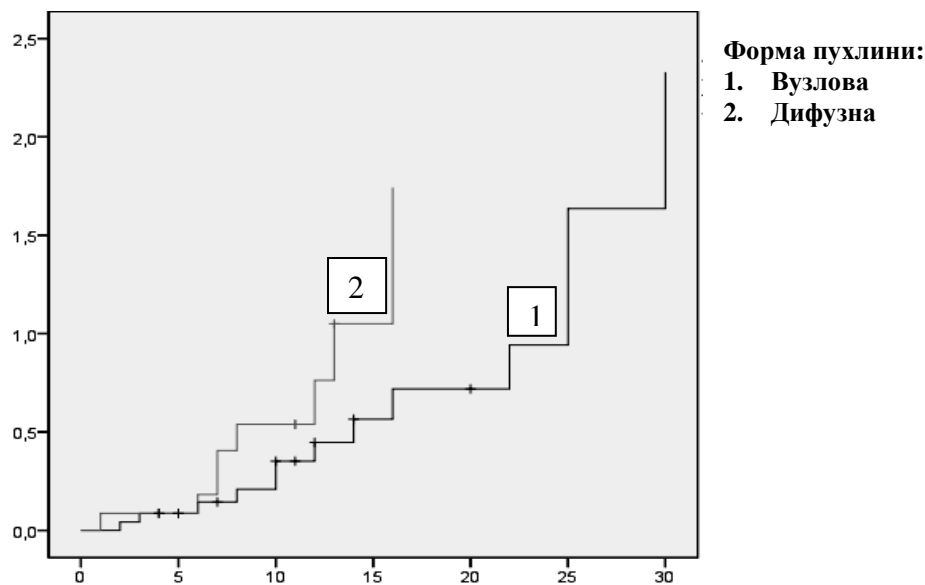


Рис. 4. Оцінка ризику настання смерті внаслідок хвороби у пацієнтів з метастатичним ураженням печінки залежно від форми первинної пухлини (Функція ризику, метод Каплана-Майєра, тест LogRank, $p < 0,05$)

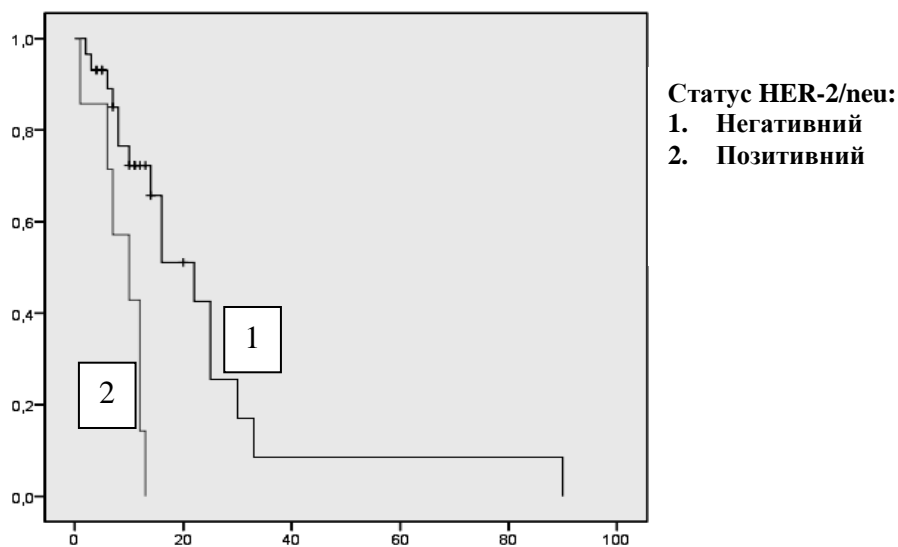


Рис. 5. Оцінка прогностичного впливу на загальну виживаність у хворих з метастатичним ураженням печінки статусу рецепторів епідермального фактора росту людини 2-го типу– Her-2/neu (Функція дожиття, метод Каплана-Майєра, тест LogRank, $p < 0,01$)

Особливості зміни імуногістохімічних показників біологічної агресивності пухлини у хворих на рак молочної залози з метастазами в печінку також представляють особливий інтерес. У межах нашої роботи були вивчені результати імуногістохімічних досліджень пухлини у хворих на рак молочної залози з метастазами в печінку.

Як показано в таблиці 1, проведення хіміотерапії призводить до достовірної зміни біохімічних показників крові у пацієнтів у процесі лікування. Так, до 10-го циклу хіміотерапії відзначено достовірне підвищення рівнів лужної

фосфатази з 146,91 до 169,81, АЛТ - з 30,43 до 43,69, АСТ - з 32,68 до 46,50, ЛДГ - з 353,88 до 519,95, загального білірубину - з 14,67 до 17,53. Однак жоден з проаналізованих показників не був незалежним прогностичним фактором загального виживання в досліджуваній групі хворих.

Таким чином, на основі даних біохімічних аналізів крові проаналізовано особливості функції печінки у хворих з метастатичним пошкодженням печінки.

Таблиця 1

Особливості біохімічних показників функції печінки у хворих з метастатичним ураженням печінки

№ циклу	Кількість пацієнтів	Лужна фосфатаза	АЛТ	АСТ	ЛДГ	Гамма-ГТ	Білірубін
0	37	146,91	30,43	32,68	353,88	10,33	14,67
1	37	137,32	34,65	34,76	392,78	13,00	14,47
2	36	175,19	40,33	33,72	410,81	15,00	14,32
3	36	147,92	39,11	31,22	360,48	17,00	14,45
4	34	129,35	32,29	33,24	361,08	12,50	14,32
5	33	137,67	37,09	32,76	375,46	23,00	15,45
6	33	135,39	38,55	33,58	412,38	17,00	14,18
7	30	138,71	36,74	35,90	372,91	21,50	16,23
8	29	132,41	38,24	37,59	430,67	-	15,26
9	28	162,89	35,71	38,89	392,86	-	14,79
10	26	169,81	43,69	46,50	519,95	-	17,53
11	25	164,40	35,08	45,84	471,78	-	13,20
12	21	163,33	38,00	42,14	404,75	-	12,84
13	16	154,88	40,13	39,38	419,00	-	16,06
14	12	186,08	34,08	38,83	375,91	-	13,43
15	11	202,36	33,36	35,55	436,30	-	13,26
16	10	190,90	29,60	33,50	423,33	-	15,58
17	9	186,00	35,44	38,67	373,00	-	16,38
18	9	176,78	33,33	40,78	322,67	-	16,73

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані літератури свідчать про те, що у кожної 5-ї хворої РМЗ печінка уражається метастазами. Клініка метастатичного ураження печінки відзначається у 70%, а у 30% спостерігається безсимптомна наявність метастатичних вогнищ. Найбільшу точність у діагностиці метастатичного ураження печінки має комп'ютерна томографія - 95,3%.

Власні дослідження дозволили встановити таке:

- наявність метастазів у печінці у хворих на РМЗ є незалежним достовірним фактором прогнозу загальної виживаності;
- позитивний статус рецепторів 2-го типу епідермального фактора росту людини має достовірно негативний вплив на прогноз у пацієнтів з РМЗ з метастазами в печінку;

- статус рецепторів естрогенів і прогестерону не має достовірного впливу на прогноз у хворих на РМЗ з метастатичним ураженням печінки;

- у хворих з метастатичним пошкодженням печінки виявлено, що проведення хіміотерапії призводить до достовірної зміни біохімічних показників крові у пацієнтів у процесі лікування, проте жоден з проаналізованих показників не був незалежним прогностичним фактором загального виживання в досліджуваній групі хворих.

ПІДСУМОК

Таким чином, метастатичне ураження печінки у хворих на РМЗ є свідченням поганого прогнозу захворювання. При цьому в роботі ми встановили, що в поєднанні з іншими чинниками, такими як інфільтративна форма росту пухлини й позитивний статус рецепторів епідермального фактору росту людини 2-го типу – Her-2/neu, прогноз достовірно погіршується.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю.Антомонов. - К.: Фірма малого друку, 2006.- 508с.
2. Асеев О.І. Сучасні підходи до оцінки ризику розвитку метастазів та прогресії раку молочної залози / О.І. Асеев // Медичні перспективи. – 2008. – Т. XIII, №1. – С.75-80.
3. Бондаренко І.М. Дослідження факторів прогнозу ефективності гормонотерапії метастатичного раку молочної залози у хворих в менопаузі / І.М. Бондаренко, О.І. Асеев, К.О. Дмитренко // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2008. – Т.1, вип. XXI. – С.8-14.
4. Брагіна Д.О. Взаимосвязь лимфогематогенного метастазирования с гистогенетическими вариантами рака молочной железы/Д.О. Брагіна // Материалы Всерос. 68-ой итоговой студ. науч. конф. им. Н.И. Пирогова. –М., 2009. – С.6-7.
5. Закономірності метастазування раку молочної залози в залежності від імуногістохімічних показників біологічної агресивності / М.В. Артеменко, О.І. Асеев, І.М.Бондаренко, В.Ф. Завізіон // Медичні перспективи. – 2011. – Т. XV, №1. – С.58-65.
6. Basal vs. luminal A breast cancer subtypes: a matched case-control study using estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 as surrogate markers/ E.Ibrahim, A.M. Al-Gahmi, A.A.Zeenelin [et al.] // Med. Oncol. – 2009. – Vol.26, N3. – P.372-378.
7. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases/ Nam B.N., Kim S.Y., Han H.S. [et al.] // Breast Cancer Res. - 2008. – Vol. 10, N 1. – P.20.
8. Howard E.M. Correlation and expression of p53, HER-2, vascular endothelial growth factor (VEGF), and e-cadherin in a high-risk breast-cancer population / E.M. Howard // Int.J.Clin.Oncol. - 2004.- Vol.9, N3. - P.154-160.
9. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / F. Cardoso, E. Senkus-Konefka, L. Fallowfield, [et al.] // Ann.Oncology.-2010.-Vol.21, Supp 1.5. – P.15-19.
10. NCCN guidelines in Breast cancer.- 2.2011.-New York,2011.-147 p.



**Е.Н. Дичко,
І.В. Ковач,
Ю.В. Хотімська**

ДИСКРИМІНАЦІЙНА ЧУТЛИВІСТЬ ПОКРИВНИХ ТКАНИН ПРИ ГЛОСАЛГІЇ

ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України»
кафедра дитячої стоматології
(зав. — д. мед. наук, професор І.В. Ковач)

Ключові слова: хворі, глосалгія, чутливість, дискримінація, естезіометрія
Key words: patients, glossalgia, sensitivity, discrimination, esthesiometry

Резюме. Для оцінки сенсорних явлень в покривних тканиях полости рта и лица методом эстезиометрии изучено состояние дискриминационной чувствительности у 120 больных глоссалгией и 33 здоровых людей контрольной группы. Установлено, что у 90% больных имеет место отчетливое снижение такой чувствительности, а у остальных она нормальная или извращена. Существенного влияния на глубину изменений дискриминационной чувствительности покривных тканей интенсивность и длительность парестезий не оказывает. В комплексное лечение глоссалгии рекомендуется включать нейротропные средства.

Summary To assess of sensory phenomena in covering tissues of oral cavity and face by esthesiometry method discrimination status of 120 glossalgia patients and 33 healthy people of control group has been studied. It is ascertained that 90% of patients have a clear reduction of such sensitivity and the rest have normal or perverted one. Intensity and duration of paresthesias does not essentially influence depth of changes of discrimination sensitivity of tissues. Neurotropic drugs are recommended to be included into glossalgia integrated treatment.

Сенсорні явища в покривних тканинах порожнини рота та обличчя хворих на глосалгію можуть мати різний генез, але більш доказові розлади на рівні чутливих ядер понтобульбарного відділу стовбура головного мозоку [2]. Адже ураження сірої речовини цього відділу призводять до виникнення парестезій та пекучого болю в слизовій оболонці й шкірі, у тому числі й при вісцеральній патології. При цьому страждають різні кінцеві нервові пристрої з відвертими порушеннями чутливості в рецепторній зоні блукаючого, трійчатого та язико-глоткового нервів, чутливі волокна яких переплітаються між собою. Доведено, що при глосалгії є порушення в бік пригнічення смакової чутливості язика, глоточного рефлексу, а також дегенеративно-трофічні зміни в порожнині рота [1,2]. У більшості хворих з сенсорними явищами, типовими для глосодинії, порушення чутливості покривних тканин у зоні іннервації трійчатим нервом мають відверто сегментарний характер [3,4,5]. Таким чином, дослідженнями встановлено, що одним з клінічних проявів глосалгії та глосодинії слід вважати порушення чутливості покривних тканин порожнини рота та обличчя хворого, що може бути наслідком функціональних або й структурних розладів більш за все в понтобульбарному відділі головного мозоку. Разом з тим, не зовсім зрозуміло, чи зміни в рецепторному апараті виникають як загальний

вісцерорефлекторний синдром, чи це є більш конкретним феноменом гепато-, гастро-, пульмоно-, кардіорефлекторного синдрому, що слід було б довести як клінічними, так і експериментальними способами. Не зовсім чітко простежено зв'язок, взаємодію та взаємозалежність ступеня втрати чутливості, у тому числі дискримінаційної, від характеру основних клінічних проявів парестетичного та больового синдрому, що знайшло б своє відображення в більш конкретному та результативному лікуванні.

Виходячи з цього, метою цього дослідження стало вивчення у хворих на глосалгію глибини порушення дискримінаційної чутливості, її зв'язок з основними клінічними проявами захворювання й оцінка вірогідних топографічних змін у центральній нервовій системі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Характер порушень дискримінаційної чутливості досліджували способом естезіометрії у 120 хворих на глосалгію та 33 здорових осіб контрольної групи. Всього було проведено 3276 замірів на покривних тканинах. На глосалгію хворі особи у віці від 42 до 68 років, третину з них склали чоловіки, а переважну більшість – жінки. Хворі були розподілені на дві групи за ступенем інтенсивності парестетичного та больового синдрому (помірний та інтенсивний), терміном захворювання (1 – до одного року, 2 – у

межах від одного до трьох років, 3 – більше трьох років), та фоновим соматичним патологічним станом. Особи, хворі на глосалгію, перебували під диспансерним наглядом у відповідного спеціаліста в зв'язку з захворюваннями серцево-судинних, ендокринних, травних органів або їх сполученнями. Окрім ознак дистрофічного характеру (набряк, підвищений наліт на язиці, ділянки десквамації епітелію), інших специфічних висипок на слизовій оболонці порожнини рота не спостерігалось. Естезіометрію проводили в ранішні години, натще, при кімнатній температурі 18-20°C. Для досліджень використовували циркуль зі шкалою.

Шляхом одночасного доторкання обома голками браншів циркуля на досліджуваних ділянках покривних тканин встановлювали мінімальну відстань між ними в мм, при якій дослід-

жуваний чітко міг відчувати дві голки окремо. Обстеження проводили в кінчику, спинці та бічних поверхнях язика, губ, щік, скроневої ділянки.

Цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики. Хворим на глосалгію призначали 3-4-тижневий курс лікування, узгоджений з лікарем-інтерністом відповідного профілю, але з використанням заходів сугестивної терапії, нейро- та психотропних засобів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За отриманими даними досліджень доведено, що при глосалгії є значна зміна рівня дискримінаційної чутливості покривних тканин порожнини рота та обличчя хворих. Результати естезіометрії у хворих на глосалгію представлені в таблицях 1 та 2.

Таблиця 1

Показники естезіометрії язика залежно від інтенсивності парестезій та терміну захворювання при глосалгії в мм (M±m)

Ділянки замірів	Ступінь інтенсивності		Термін захворювання		
	помірний n=68	інтенсивний n=52	до одного року n=42	1-3 роки n=59	більш 3 років n=19
кінчик	3,1±0,2	3,5±0,3	3,2±0,3	3,3±0,2	2,9±0,3
спинка	16,0±1,3	16,4±1,3	17,2±1,4	15,1±1,2	16,5±2,2
Бічні поверхні	ліворуч	18,0±1,3	18,7±1,4	17,8±1,3	17,1±2,0
	праворуч	17,9±1,4	120,0±1,7	16,4±1,2	16,4±1,2

Примітки: 1. Усі показники достовірно відмінні від цих показників у здорових осіб контрольної групи (p<0,05). 2. Інтенсивність та термін захворювання не мають достовірних відмінностей з середніми даними у хворих (p>0,5).

Наведені дані свідчать, що при глосалгії необхідна відстань для мінімальної оцінки подвійного доторкання голками циркуля повинна бути в 2-2,5 разу більшою, аніж у здорових осіб (p<0,05). Це свідчить про відчутну неспроможність відповідних рецепторів до сприйняття дискримінаційного відчуття в зоні іннервації та реалізації парестетичних і больових феноменів. При цьому такі зміни чутливості в шкірних покривах скронь та слизовій оболонці язика спостерегаються від 82 до 93% випадків. Разом з тим у 5-13% хворих у різних ділянках вимірів показники естезіометрії не відрізнялись від таких у здорових осіб контрольної групи. І лише у 1-5% випадків була зворотня навіть для здорових осіб дискримінаційна чутливість з високим ступенем сприйняття, що розцінюється як парадоксальна. Разом з тим слід відзначити, що значення порогу дискримінаційної чутливості в

покривних тканинах в зоні іннервації блукаючого, трійчатого та язикоглоткового нервів суттєво не відрізняється в межах різного ступеня інтенсивності больового феномену та терміну захворювання на глосалгію. Лише у хворих, у яких не було виявлено супутнього соматичного захворювання, є достовірні відмінності показників естезіометрії на спинці та бічній поверхні язика. І це необхідно враховувати при оцінці топографії та джерела нервової дисрегуляції чутливих рецепторів покривних тканин у хворих на глосалгію. Можна очікувати, що порушення у сфері соматичної та вегетативної іннервації повинно супроводжуватись патологією чутливості в порожнині рота. Такий погляд значною мірою підтверджується отриманими результатами дослідження, у тому числі дискримінаційної чутливості. Як й іншими дослідниками [3], нами виявлене значне зниження дискримінаційної чут-

ливості в язиці, губах та на шкірі обличчя осіб, хворих на глосалгію, за результатами естезіометрії. Якщо простежується певний взаємозв'язок між ступенем інтенсивності парестезій та глибиною зниження цієї чутливості в покривних тканинах, то термін захворювання не впливає належним чином на показники естезіометрії. Це слід розцінювати як результат компенсаторних

реакцій організму хворих. Разом з тим привертає увагу те, що більш глибокі порушення чутливості відзначено у осіб, що мали фонову патологію серцево-судинної системи чи поєднання декількох супутніх соматичних розладів. Отримані результати досліджень слід враховувати при складанні плану лікувальних та реабілітаційних заходів у осіб, що хворіють на глосалгію.

Таблиця 2

Показники естезіометрії язика залежно від фонових соматичних захворювань у осіб з глосалгією в мм (M±m)

Ділянки замірів	Фонові захворювання систем				Без фонових захворювань n=6	
	травної n=21	серцево-судинної n=6	нервової n=6	посиданні n=81		
кінчик	3,7±0,6	3,5±0,4	2,7±0,5	3,2±0,2	3,7±1,2	
спинка	12,5±1,2	18,8±4,4	16,2±3,3	17,5±1,6	9,7±2,6 *	
Бокові поверхні	зліва	14,5±1,8	23,0±4,3	15,0±2,8	19,4±1,6	15,3±3,5
	справа	16,9±2,3	17,5±4,7	15,0±2,8	18,7±1,7	11,5±1,7 *

Примітка: * - дані достовірні в порівнянні з середніми даними у хворих з глосалгією

ВИСНОВКИ

1. Глосалгія, як больовий та парестетичний феномен, супроводжується порушеннями сенсорних реакцій у покривних тканинах голови та порожнини рота, де формується патологічний стан.

2. Доведена значна зміна рівня дискримінаційної чутливості шкіри обличчя та слизової оболонки порожнини рота у осіб, що хворіють на глосалгію, у бік зниження показників естезіометрії в 2-3 рази в 90% випадків і навіть спотворення чутливості.

3. Залежності глибини змін дискримінаційної чутливості покривних тканин голови й порожнини рота від основних клінічних проявів

глосалгії не встановлено, що свідчить про автономно сформований генез неврологічної реакції у таких хворих.

4. Очевидно, що сенсорні явища в покривних тканинах хворих на глосалгію несуть ознаки розладів чутливих структур понтобульбарного відділу головного мозку як відповідальних за регуляторну функцію блукаючого, трійчатого та язикового нервів.

5. Результати дослідження потребують використання нейротропних та вегетотропних засобів у комплексному лікуванні та реабілітації хворих на глосалгію.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дичко Є.Н. Характеристика стану гемодинаміки та чутливості при глосалгії / Є.Н. Дичко, І.В. Ковач, А.В. Самойленко, П.Л. Срібник [та ін.] // Укр. стомат. альманах. – 2009. – №6. – С.15-16.

2. Дычко Е.Н. Глоссалгия (аспекты патогенеза и лечения): автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматология» / Е.Н. Дычко. – М., 1982. – 37с.

3. Руззудинов С. Вкусная чувствительность языка при глоссалгии, связанной с неправильностью

акриловых базисных материалов / С. Руззудинов, В.А. Хватова, Ю.Е. Живин // Аfferentная функция полости рта и приемы переработки сенсорных информации. – М., 1976. – С.226-230.

4. Яворская Е.С. Патогенез парестезий при глоссалгии / Е.С. Яворская // Врачеб. дело. – 1966. – №10. – С.87-91.

5. Myslinska M. Kserostomia / M Myslinska // Cuas. Stomatolog.- 1963.-Vol. 16, N1. – P.29-34.



УДК 616.311.2-002-036.1:616.314.17:615.242:615.287.9-085

**И.С. Мащенко,
А.А. Гударьян,
В.А. Лозовикова**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЦИКЛОФЕРОНА И
ПОЛИОКСИДОНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ
ТЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО
ПАРОДОНТИТА**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия

Министерства охраны здоровья Украины»

кафедра хирургической стоматологии, имплантологии и пародонтологии

(зав. – д. мед.н., доц. А.А. Гударьян)

Учебно-клинический центр хирургической стоматологии, имплантологии, пародонтологии и инновационных стоматологических технологий «ИНТЕР-СТОМ»

(генеральный директор - д. мед. н, проф. И.С. Мащенко)

Ключевые слова:

генерализованный пародонтит, лечение, оценка и прогнозирование, иммунитет, межклеточная молекула адгезии sICAM-1, иммунокорректоры, циклоферон, полиоксидоний

Key words: *generalized parodontitis, treatment, evaluation and forecasting, immunity, cell-cell adhesion molecule sICAM-1, immunocorrectors, cycloferonum, Polyoxidonium*

Резюме. *З метою обґрунтування вибору імуноткоригуючих засобів, що використовуються в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту, проведена клініко-лабораторна оцінка результатів терапевтичних втручань у 139 пацієнтів. Встановлено, що включення в комплексну терапію хронічного генералізованого пародонтиту препарату з класу рекомбінантних цитокінів циклоферону (парентерально) і поліоксидонію (використовуваного як монотерапія або у поєднанні з циклофероном) у пацієнтів з прогресуючим генералізованим пародонтитом забезпечує швидку позитивну динаміку клінічних показників, призводить до стійкого одужання і до нормалізації імунних розладів. Терміни лікування скорочуються на 3-4 відвідини, клініко-рентгенологічна стабілізація спостерігається у більше ніж 90% пролікованих хворих. У роботі показано, що лабораторний тест для визначення рівня вмісту міжклітинної молекули адгезії sICAM-1 в сироватці крові є високочутливим і високоінформативним методом для оцінки й прогнозування ефективності імуноткоригуючих препаратів.*

Summary. *In order to justify the selection of immune corrective tools used in a complex treatment of generalized parodontitis, clinical and laboratory evaluation of therapeutic interventions in 139 patients was conducted. It is established that inclusion of the drug from the class of recombinant cytokines-cycloferonum (parenterally) and polyoxidonium (used alone or in combination with cycloferonum) in the treatment of chronic generalized parodontitis in patients with progressive generalized parodontitis, provides fast positive dynamics of clinical indicators, leads to a stable recovery and normalization of immune disorders. Treatment time is reduced by 3-4 visits, clinical and radiological stabilization is observed in more than 90% of treated patients. It is shown that laboratory test determining levels of intercellular adhesion molecule sICAM-1 in blood serum is a highly sensitive and highly informative method for assessing and predicting effectiveness of immune corrective drugs.*

Воспалительные заболевания пародонта и до настоящего времени остаются актуальной и до конца не решенной проблемой стоматологии. В их структуре генерализованный пародонтит является наиболее распространенным, что обуславливает большую потерю зубов как у молодого, так и зрелого населения. Особенно пристального внимания заслуживает такой воспалительно-деструктивный процесс в тканях пародонта, который протекает на фоне дефицита как гуморальных, так и клеточных факторов им-

мунной защиты [3, 5]. В таких случаях эффективность комплексного лечения зависит не только от проведения всего объема необходимых местных вмешательств и назначения рациональных антибактериальных и противовоспалительных средств, но и от своевременного выбора и применения адекватной иммунотерапии [6, 7]. К сожалению, последняя осуществляется нередко эмпирически, поэтому выбор иммуномодулирующих препаратов должен базироваться на

данных мониторинга иммунологического состояния каждого конкретного больного.

Затрудняло положительное решение этого вопроса отсутствие простых и доступных лабораторных критериев, позволяющих одновременно и объективно оценить тяжесть клинического проявления заболевания, иммунный статус больного, а также позволяющих контролировать целесообразность и эффективность используемых иммунокорректирующих препаратов.

В то же время, уже сегодня, многими авторами [4, 8, 9], в том числе и нами, для мониторинга клинического состояния воспалительного процесса иммунологических нарушений и уточнения показателей к назначению иммунотропных препаратов с успехом используют относительно простой метод - определение уровня содержания s-ICAM в сыворотке крови пациента.

Накопленные знания позволяют утверждать, что весьма перспективными в случае неоднозначных и разнонаправленных изменений иммунитета у больного генерализованным пародонтитом являются иммунокорректоры из класса рекомбинантных цитокинов, обладающих, помимо иммуномодулирующего действия, также антимикробными потенциалами и противовоспалительным эффектом. С этой точки зрения, нам представлялось актуальным оценить в клинико-лабораторных исследованиях эффективность использования циклоферона и полиоксидония в комплексном лечении генерализованного пародонтита с последующим определением показаний к разделному и комплексному их назначению.

Целью исследования является изучение влияния на клиническое состояние и уровень s-ICAM в сыворотке крови больных генерализованным пародонтитом препарата из класса рекомбинантных цитокинов циклоферона, применяемого отдельно или совместно с полиоксидонием в комплексном лечении заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В основную группу исследования было включено 139 пациентов, страдающих генерализованным пародонтитом. Отбор больных проводился целенаправленно и по следующим критериям: наличие повышенных значений большинства пародонтальных индексов и уровней s-ICAM в сыворотке крови (<450нг/мл), отсутствие у больного на протяжении последнего года других воспалительных заболеваний.

Среди отобранного контингента пациентов I-II степень тяжести диагностирована в 107 (76,9%), II-III степень – в 32 (23,1%) случаях.

Средний возраст исследуемых составил $38,4 \pm 2,6$ года. Среди них было 76 женщин и 63 мужчины.

Для определения нормы при проведении клинических и лабораторных методов исследования была сформирована контрольная группа, состоящая из 26 практически здоровых лиц, аналогичного возраста и пола, без патологии в пародонте, санированными зубами и не имеющих в анамнезе последних лет каких-либо воспалительных заболеваний.

Все больные и лица контрольной группы подвергались клинико-рентгенологическому и лабораторному обследованию в динамике наблюдений по общепринятым методикам. Состояние тканей пародонта оценивали на основании клинических и параклинических тестов.

Для объективной оценки исходного состояния пародонта, происходящих изменений в процессе лечения и после него, а также в отдаленные сроки (через 3, 6, 12 и более месяцев), использовали индекс гигиены по Green-Vermillion (ГИ), индекс кровоточивости по Mülleman (ИК), папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (ПИ), определяли глубину пародонтальных карманов, а также степень подвижности зубов [1, 2].

Объектом лабораторных исследований была периферическая кровь. Уровень концентрации s-ICAM (CD₅₄) в сыворотке крови пациента и лиц контрольной группы определяли иммуноферментным методом с помощью коммерческого набора «Bedneer Med System» (Австрия).

Клиническую эффективность оценивали в соответствии с критериями учета результатов комплексного лечения генерализованного пародонтита: сроки, скорость и полнота рецессии основных симптомов болезни, по динамике изменений числовых значений пародонтальных индексов учитывали состояние больного в период назначения общей антибиотикотерапии и иммунокорректирующих средств, продолжительность наступивших улучшений, количество больных с клинико-рентгенологической стабилизацией состояния тканей пародонта, на всех этапах исследования следили за уровнем s-ICAM в сыворотке крови.

Комплексное лечение воспалительных заболеваний пародонта строили по принципу максимально индивидуального подхода в зависимости от выявленных клинических проявлений заболевания и иммунологических расстройств, соблюдая определенную последовательность проведения отдельных процедур.

С учетом полученных клинико-лабораторных данных и дальнейшей объективизацией получен-

ных результатов были сформированы следующие группы: первую группу (26 чел.) составили пациенты со стабильным хроническим течением воспалительного процесса в пародонте и умеренно повышенным содержанием s-ICAM в сыворотке крови (>350 нг/мл < 450 нг/мл); вторую группу (42 чел.) составили пациенты с активно прогрессирующим проявлением заболевания, имеющие высокую концентрацию s-ICAM (>450 нг/мл) и третью группу – 24 чел. (s-ICAM >650 нг/мл).

С целью выявления влияния различных препаратов из класса рекомбинатных цитокинов, больные каждой из названных групп были разделены на основную и группу сопоставления.

Проведению иммунокорректирующей терапии у исследуемых больных всех групп наблюдения предшествовало по показаниям выборочное пришлифовывание зубов, удаление над- и поддесневых зубных отложений и других вредодействующих местных факторов, кюретаж пародонтальных карманов, лоскутные операции с использованием направленной регенерации костных структур пародонта, шинирование подвижных зубов, рациональное ортопедическое протезирование. В качестве этиотропной терапии использовали обработку пародонтальных карманов 1% раствором хлоргексидина с последующим введением Парагеля под индивидуальную каппу (до 8 ежедневных процедур).

На момент включения в исследование генерализованный пародонтит у больных основной группы и группы сопоставления (сравнения) находился вне обострения и комплексное лечение не требовало проведения антибиотикотерапии. Антибактериальная терапия больных II группы предусматривала дополнительное использование амоксицикла по 375мг 3 раза в сутки, курсом 8-10 дней.

На фоне активной антибактериальной терапии под аппликационной анестезией проводили удаление зубных отложений с помощью специальных ручных инструментов и аппарата ERCOSTAR-92. Поверхность зуба полировали специальными щетками с использованием полировочных паст.

Всем пациентам для повышения эффективности лечения рекомендовали использовать методы гигиены полости рта, включающие чистку зубов зубной щеткой с лечебной пастой, а также флоссами.

Выявление и устранение окклюзионной травмы осуществляли с помощью избирательной пришлифовки по методу Дженкельсона (9). Подвижные зубы шинировали с применением ленточных систем (рибонд, гласпан) с использо-

ванием композиционных светополимеризующихся пломбирочных материалов. Хирургическое лечение проводили по показаниям после купирования воспалительного процесса.

В качестве иммунокорректирующей терапии у больных I основной группы (26 чел.) был назначен индуктор эндогенного интерферона – циклоферон (6 инъекций 12,5% раствором по 0,2мл 1 раз в день, внутримышечно в 1, 2, 4, 6, 8, 9 и 10 дни лечения). В I группе сопоставления (24 чел.) использовалась традиционная иммуномодулирующая терапия, включающая применение линимента циклоферона в общепринятых дозах.

Во II основной группе (41 чел.) для коррекции иммунологических расстройств был выбран высокомолекулярный иммуномодулятор широкого спектра действия – полиоксидоний. Внутримышечные инъекции осуществлялись через 2 дня на третий (по 0,006 г), всего 5 введений.

Пациенты II группы сопоставления (24 чел.) получали иммуномодулирующую терапию I основной группы.

У больных III основной группы (24 чел.) коррекция иммунитета осуществлялась комплексом циклоферон + полиоксидоний, используемых совместно. Циклоферон использовался местно, в виде линимента.

В процентном соотношении сформированные для апробации названных иммуномодуляторов группы были однородными по полу, возрасту и тяжести генерализованного пародонтита.

Важно отметить, что после рандомизации на основные группы и группы сопоставления существенных различий между ними, при обращении к стоматологу, по клинико-иммунологическим показателям не было.

Анализ полученного цифрового материала проведен с использованием методов вариационной статистики по программе Microsoft Excel 2000 на P-IV.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ эффективности предлагаемых схем использования иммунокорректирующих препаратов из класса рекомбинантных цитокинов, применяемых отдельно или совместно в комплексном лечении генерализованного пародонтита, выявил неоднородность клинических результатов (табл. 1.).

У больных со стабильным хроническим проявлением генерализованного пародонтита при использовании циклоферона в комплексном лечении отмечали значительные улучшения: жалобы отсутствовали, десна приобретала бледно-розовую окраску, правильную конфигурацию, кровоточивость десен отсутствовала, выделений из патологических карманов не наблюдалось, улучшалась статика подвижных зубов.

Непосредственные результаты комплексного лечения генерализованного пародонтита, включающего раздельное или совместное использование циклоферона и полиоксидония

Исследуемые группы	Критерии эффективности лечения					
	ликвидация воспалительного процесса		улучшение		без изменений	
I основная группа	24	92,3	2	7,7	-	
I группа сопоставления	12	50	7	29,2	5	20,8
II основная группа	22	91,7	2	8,3	-	
II группа сопоставления	10	41,7	8	33,3	6	25
III группа	23	95,8	1	4,2	-	

Нами установлено, что комплексная терапия у больных I основной группы, получавших циклоферон в инъекциях на базе стандартной антибактериальной терапии (I группа сопоставления), приводит к более быстрому исчезновению основных клинических симптомов, по сравнению с больными, которым назначался имудон. Так, у первых пациентов выраженный положительный характер клинических изменений имел место уже на 6-8 день (в среднем $7,4 \pm 0,2$) комплексной терапии. У других – в эти же сроки намечалась лишь тенденция к снижению кровоточивости и гиперемии десен, а начало полной регрессии основных симптомов заболевания наступало лишь на 11-13 сутки (в среднем $12,4 \pm 0,3$) от начала проводимого лечения.

По завершению комплексной терапии у больных I основной группы ликвидация воспалительных явлений в пародонте достигнута в 92,3% случаев; в группе сопоставления – только у 50% пролеченных. В отдаленные сроки наблюдений пациентов (через 6 месяцев) у больных I основной группы отмечено также снижение частоты рецидивов воспалительного процесса в тканях пародонта по сравнению с таким показателем у больных группы сопоставления, с 90,9% случаев до 4,8% случаев ($p < 0,05$). Кроме того, у больных I основной группы выявлено уменьшение тяжести рецидивов воспалительного процесса в околозубных тканях по данным пародонтальных индексов. В группе сравнения уже через 3-6 месяцев после лечения у 7 из 10 больных клиническое состояние ухудшалось значительно и соответствовало исходному или было несколько худшим. В то же время у пациентов, получавших циклоферон, через 6 месяцев у 21 из 22 больных отмечена клинико-рентгенологическая стабилизация процесса в пародонте, а у 2 пациентов клиническое проявление болезни

характеризовалось несколько лучше, чем исходное до комплексного лечения.

Переносимость циклоферона у всех пациентов I основной группы была хорошей, побочных явлений при применении препарата не зафиксировано.

При проведении комплексной терапии прогрессирующего генерализованного пародонтита, включающей полиоксидоний (II основная группа), все пациенты отмечали хорошие и отличные результаты. Эффективность проведенного лечения проявлялась в ликвидации признаков воспалительной реакции в десневых тканях у 91,7% пациентов, улучшение наступило у 8,3% больных. При улучшении исчезали болезненные проявления со стороны пораженных участков десны и дискомфорт при принятии пищи, значительно улучшалось общее состояние. При объективном обследовании состояния тканей пародонта, в конце лечения не выявлялись признаки активного воспалительного процесса, отеки, кровоточивость, гноетечение, отмечалось снижение подвижности зубов и уменьшение гиперемии слизистой оболочки тканей пародонта. Соответственно во II основной группе сопоставления после лечения ликвидация признаков воспаления в десне достигнута менее чем в 50% случаев. Кровоточивость и гиперемия десен, после проведенной комплексной терапии прогрессирующего генерализованного пародонтита по схеме I основной группы, имела место у 25% пациентов.

Проведенная комплексная терапия у больных прогрессирующим генерализованным пародонтитом с включением полиоксидония позволила в среднем на 4-5 дней быстрее, по сравнению с пациентами, получавшими циклоферон, добиться улучшения в клиническом состоянии тканей пародонта, что проявлялось исчезновением ос-

новых симптомов данного заболевания. При этом особенно демонстративными были результаты сопоставления индексных показателей во II основной группе и II группе сопоставления. На 4-5 день лечения и на завершающем этапе лечения (спустя 8-10 дней от начала лечения) у пациентов II основной группы индекс гигиены определялся на цифрах $1,32 \pm 0,02$ и $0,42 \pm 0,04$; индекс кровоточивости соответственно $0,84 \pm 0,06$ и $0,28 \pm 0,02$; папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс $28,9 \pm 0,5$ и $0,27 \pm 0,1$; пародонтальный индекс соответственно $-3,06 \pm 0,7$ и $0,59 \pm 0,04$. Во II группе цифровые значения индексов в эти сроки оказались худшими: соответственно индекс гигиены $-1,87 \pm 0,2$ и $1,62 \pm 0,04$; индекс кровоточивости $2,8 \pm 0,2$ и $2,25 \pm 0,2$; папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс $-62,7 \pm 1,4$ и $52,8 \pm 1,2$; пародонтальный индекс $-3,46 \pm 0,9$ и $2,8 \pm 0,24$.

Приведенные данные свидетельствуют, что пародонтальные индексы у больных прогрессирующим генерализованным пародонтитом под влиянием циклоферона к концу лечения лишь достоверно снизились ($p < 0,05$), в тоже время, как под действием полиоксидония динамика положительных их изменений наступала существенно быстрее и по завершению терапии отмечена нормализация анализируемых показателей.

У 100% пациентов, получавших полиоксидоний, не регистрировались хотя бы транзиторные побочные действия, не было случаев субъективных ухудшений или усугубляющих общее состояние и проявление заболевания. В связи с этим мы отметили, что использование в комплексном лечении генерализованного пародонтита полиоксидония переносится без осложнений и практически лимитирует возможность сокращения сроков продолжительности необходимых терапевтических мероприятий.

Во время дальнейшего наблюдения, в течение 6-12 месяцев, у больных, получавших в комплексном лечении полиоксидоний, практически не было обострения воспалительного процесса и его активации в тканях пародонта, а крайне редко (5,4%) имел место рецидив хронического воспалительного процесса. В то время, как диспансеризация пациентов группы сопоставления уже через 4-6 месяцев выявила у 94,6% исследуемых возврат клинического состояния к исходному уровню.

Нами отмечено, что при проведении сочетанной иммунотерапии у больных с прогрессирующим генерализованным пародонтитом можно достигнуть оптимизации эффективности лечения. Дополнительное включение в лечебный

процесс III группы циклоферона позволило добиться ликвидации воспаления в пародонтальных тканях на 8-10 день у всех (100%) пациентов, что подтверждалось нормализацией пародонтальных индексов в этот период наблюдений.

Идентичные результаты как у лиц II основной группы, так и у больных III группы были получены в отношении сроков начала регрессии основных клинических симптомов прогрессирующего генерализованного пародонтита.

Уменьшение числа рецидивов и обострений прогрессирующего генерализованного пародонтита возможно только при осуществлении комплекса лечебных мероприятий. С этих позиций важным аспектом является то, что у всех больных III группы, получавших комплексную иммунотерапию (полиоксидоний + циклоферон) в течение 6 месяцев, после лечения не было рецидивов воспалительного процесса в тканях пародонта. Через 12 месяцев от момента включения в исследования в III группе пациентов зарегистрирован один случай повторного возобновления клинической симптоматики, потребовавший дополнительных местных и общих вмешательств.

Таким образом, использование полиоксидония (II основная группа) и полиоксидония + циклоферона (III группа больных) в комплексе средств, применяемых для терапии прогрессирующего генерализованного пародонтита, позволяет ускорить процесс ликвидации основных симптомов заболевания, добиться выздоровления у большего числа лиц, снизить частоту рецидивов заболевания. Важно еще раз отметить, что препараты обладают хорошей переносимостью.

Коррекция иммунологических сдвигов, которые являются одними из звеньев в каскаде патологических изменений у больного генерализованным пародонтитом – одна из задач при осуществлении комплексной терапии, а непосредственно сами иммунологические показатели могут послужить для объективизации оценки эффективности лечебных вмешательств.

К тому же в наших исследованиях ранее выявлено, что выбор средств иммунотерапии той или иной воспалительного заболевания пародонта зависит от исходного уровня sICAM-1 в сыворотке крови конкретного пациента. Поэтому важным моментом в настоящей работе было изучение динамики изменений этого показателя под действием используемых иммунотерапевтических средств.

Проведенные наблюдения продемонстрировали клинко-иммунологическую эффективность циклоферона в комплексном лечении больных хроническим генерализованным пародонтитом. Получены убедительные подтверждения, что полная ликвидация воспалительного процесса в пародонте у больных хроническим генерализованным пародонтитом связана с адекватным влиянием лечебного комплекса (I основная группа) на умеренно повышенные (в доверительном интервале 350 нг/мл < 450 нг/мл) уровни sICAM-1 в сыворотке крови. Включение циклоферона в эту терапию способствовало снижению содержания sICAM-1 в крови до нормальных значений

у 96% больных, т.е. у лиц с полной регрессией основных клинических симптомов заболевания. Напротив, назначение больным хроническим генерализованным пародонтитом в качестве иммуномодулирующей терапии – имудона (I группа сопоставления) оказывало меньший иммуномодулирующий эффект (табл. 2.), и с этим, несомненно, связаны худшие клинические результаты комплексной терапии. Так, у большей части лиц группы сопоставления уровень sICAM-1 в сыворотке крови не существенно снизился, а у остальных не имел позитивной динамики.

Таблица 2

Динамика уровней содержания sICAM-1 в сыворотке крови больных хроническим латентно-текущим и прогрессирующим генерализованным пародонтитом под влиянием различных лечебных комплексов (M±m)

Лечебные комплексы исследуемых групп больных	Уровень содержания sICAM-1 в сыворотке крови				Контрольная группа (здоровые)
	до лечения	после лечения	через 6 месяцев после лечения	через 12 месяцев после лечения	
I основной группы (n=26)	409,6±9,9*	199,7±7,1**	204,1±6,8**	203,6±7,4**	
I группы сопоставления (n=24)	388,6±9,1*	308,1±6,2*	322,6±10,3*	341,8±12,4*	
II основной группы (n=41)	684,3±13,8*	201,6±8,3**	206,4±8,1**	238,2±8,4**	189,6±7,4
II группы сопоставления (n=24)	681,9±12,1*	483,3±10,5*	679,4±12,2*	688,5±13,8*	
III группы (n=24)	689,7±19,4*	199,8±6,0**	206,1±7,6**	217,8±7,9**	

Примечание: *p < 0,05 – 0,001 достоверность различий по сравнению со здоровыми; **p < 0,05 – 0,001 достоверность различий после лечения

Таким образом, полученные результаты проведенных исследований наглядно и объективно демонстрируют клинко-лабораторные преимущества использования в комплексной терапии циклоферона у больных хроническим генерализованным пародонтитом перед традиционной терапией, включающей в лечебные мероприятия имудон.

Особого внимания заслуживают результаты исследования влияния лечения полиоксидонием на содержание межклеточной молекулы адгезии sICAM-1 в крови больных прогрессирующим генерализованным пародонтитом.

Исследования показали, что после успешно проведенных курсов терапии у больных II основной группы наблюдения уровень sICAM-1 снижался практически до цифр, зарегистрированных в группе здоровых лиц (соответственно:

248,3±7,8 нг/мл против 706,4±12,6 нг/мл до лечения).

Во II группе сопоставления, у больных с отсутствием и неполным лечебным эффектом, выявлены высокие значения sICAM-1 после проведенного лечения. В 79% случаев (больные с положительным результатом терапии), понижение показателя было мало выраженным. Содержание межклеточной молекулы адгезии, по завершению лечебных мероприятий, укладывалось в доверительный интервал от 507,6 нг/мл до 821,4 нг/мл (среднем 583,3±10,5 нг/мл против 681,9±12,1 нг/мл после лечения).

Уровень содержания sICAM-1 в сыворотке крови наиболее существенно снизился (у больных с высокими исходными значениями показателя) под влиянием лечебных мероприятий, включающих системную иммунокоррекцию по-

лиоксидонием и циклофероном. Так, после окончания лечебных мероприятий концентрация sICAM-1 в крови у всех больных III группы практически соответствовала здоровым лицам контрольной группы (табл.2). Этой закономерностью, по нашему мнению, во многом и обусловлен отмеченный максимальный клинический результат комплексной терапии у пациентов анализируемой группы.

Таким образом, комбинированная (сочетанная) иммунокоррекция полиоксидонием и циклофероном, используемая в системе терапевтических воздействий, оказывает положительный эффект как на факторы, вызывающие воспаления, так и на факторы иммунитета.

В результате динамических наблюдений (через 3, 6, 12 и более месяцев), было установлено, что у подавляющего числа больных всех основных групп сохранялся стойкий клинический эффект только при условии полной и стабильной нормализации в сыворотке крови уровней содержания межклеточной молекулы адгезии sICAM-1. На всех этапах диспансерного наблюдения у этих пациентов регистрировалось отсутствие жалоб (табл.3). При объективном обследовании не выявлялись гиперемия, отечность, кровоточивость десен. Пародонтальные индексы и пробы были отрицательными, их средние значения соответствовали интактному пародонту.

Таблица 3

Показатели клинико-рентгенологической стабилизации и частота возникновения рецидивов через 12 месяцев после лечения у больных генерализованным пародонтитом

Группы наблюдения	К-во больных	Клинико-рентгенологическая стабилизация		Рецидив процесса в пародонте	
		абс. к-во	%	абс. к-во	%
Больные хроническим генерализованным пародонтитом с нормальным уровнем sICAM-1	24	23	95,4	1	4,8
Больные хроническим генерализованным пародонтитом с повышенным уровнем sICAM-1	18	2	10,2	16	90,9
Больные прогрессирующим генерализованным пародонтитом с нормальным уровнем sICAM-1	38	36	94,6	2	5,4
Больные прогрессирующим генерализованным пародонтитом с повышенным уровнем sICAM-1	18	-	-	18	100

Напротив, у больных группы сопоставления, у которых непосредственное лечение лишь способствовало некоторому снижению уровней содержания sICAM-1 в сыворотке крови, а также у пациентов с нестойкой нормализацией этого показателя, отмечались рецидивы воспалительного процесса уже через 3 месяца после проведенной комплексной терапии. Клиническая картина соответствовала исходной, показатели десневых индексов и проб приближались к таким, какими были до лечения, или несколько возрастали.

Резюмируя изложенные выше результаты собственных клинических наблюдений и лабораторных исследований, можно заключить, что общепринятое комплексное лечение генерализованного пародонтита у значительного числа

больных не приводило к стойкому клиническому выздоровлению и к нормализации иммунологической реактивности. Включение в комплексную терапию хронического генерализованного пародонтита иммунокорректирующего препарата циклоферона (парентерально) и полиоксидония, используемого в качестве монотерапии или совместно с циклофероном у больных с прогрессирующим течением заболевания, обеспечивает быструю положительную динамику клинических показателей и нормализацию иммунных расстройств.

Вышеописанные иммунологические явления, связанные с изменением уровней содержания межклеточной молекулы адгезии sICAM-1 в сыворотке крови больных хроническим и прогрессирующим генерализованным пародонти-

том, с использованием различных иммуномодулирующих препаратов, могут рассматриваться как существенные для понимания механизмов действия этих средств, прогнозирования возможного эффекта их применения. Полученные результаты могут быть использованы для выбора оптимального метода коррекции иммунологических расстройств при комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта. Проведенные исследования наглядно демонстрируют, что такой подход является одним из многих путей повышения эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта.

ВЫВОДЫ

1. Использование циклоферона (парентерально) в комплексном лечении латентно-теку-

щего хронического генерализованного пародонтита позволяет оптимизировать клинико-лабораторную эффективность терапии.

2. Назначение полиоксидония отдельно или совместно с циклофероном в комплексном лечении больных прогрессирующим генерализованным пародонтитом способствует достижению стойкого клинико-рентгенологического и иммунологического эффекта терапии.

3. Лабораторный тест для определения уровня содержания межклеточной молекулы адгезии sICAM-1 в сыворотке крови можно рекомендовать в качестве высокочувствительного и высокоинформативного метода для оценки и прогнозирования эффективности иммуномодулирующей терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Леус П.А. Значение некоторых индексов в эпидемиологических исследованиях болезней пародонта // *Стоматология*. - 1990. - Т.69, №1. - С. 80-83.

2. Машенко И.С. Болезни пародонта / И.С. Машенко. – Днепропетровск: КОЛО, 2003. - 271с.

3. Машенко И.С. Интерлейкины при генерализованном пародонтите / И.С. Машенко // *Вісник стоматології*. – 2000. - №1. – С.11-14.

4. Машенко И.С. Межклеточная молекула адгезии sICAM – 1 в сыворотке крови как критерий оценки иммунного гомеостаза у больных воспалительными заболеваниями пародонта / И.С. Машенко, А.А. Гударьян, В.А. Лозовикова // *Вісник стоматології*. - 2008. - №3. - С.28-33.

5. Машенко И.С. Сравнительная оценка параметров клеточного иммунитета в зависимости от этиологической структуры различных типов клинического течения генерализованного пародонтита / И.С. Машенко, А.А. Гударьян // *Вісник стоматології*. – 2000. - №4. – С.28-37.

6. Машенко И.С. Характер клінічних, мікробіологічних та імунологічних порушень у хворих на генералізований пародонтит при цукровому діабеті 2 типу / І.С. Машенко, О.О. Гудар'ян // *Новини стоматології*. - 2007. - № 2. - С. 22-28.

7. Чумакова Ю.Г. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных генерализованным пародонтитом в зависимости от степени развития заболевания / Ю.Г. Чумакова // *Вісник стоматології*. – 2004. – №1. – С.43-47.

8. Circulating soluble vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 in immunocompetent and renal transplant patients: correlation with cytomegalovirus disease and renal function / Eriksson B.M., Sjolín J. [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2001. - Vol. 33, N 5. - P. 350-354.

9. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappa B and stimulates Ikappa B in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect / P. Dandona, A. Aljada [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* - 2001. - Vol.86, N 7. - P.3257-3265.



УДК 616.742:616.12 – 008 – 092.9

**Є.Н. Дичко,
І.В. Ковач,
А.В. Штомпель,
А.В. Вербицька**

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ М'ЯКИХ ТКАНИН ГОЛОВИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра дитячої стоматології
(зав. – д.мед.н., професор І.В.Ковач)*

Ключові слова: дослідні тварини, симпатична іннервація, подразнення ганглія, капілярна гемодинаміка

Key words: experimental animals, sympathetic innervation, irritation of neuroganglio, capillary hemodynamics

Резюме. Изучена капиллярная гемодинамика мягких тканей головы на экспериментальных животных (32 кролика), которым в процессе операции на шее проведено повреждение верхнего шейного симпатического узла. Контрольной группе животных раздражение симпатического узла не проводили. В результате опыта установлено, что раздражение симпатических структур сопровождается выраженными гемодинамическими нарушениями микроциркуляторного русла, соответствующими блокаде вазоконстрикторов, в мягких тканях зоны симпатической иннервации. Существенных трофических нарушений не отмечено.

Summary. The capillary hemodynamics of head soft tissues is studied on experimental animals (32 rabbits) which in the process of operation on neck underwent damage of upper cervical sympathetic node. Control group of animals did not undergo irritation of sympathetic node. In the experience it is set that the irritation of sympathetic structures is accompanied by the expressed haemodynamic violations of microvasculature, corresponding to the blockade of vasoconstrictors in the soft tissues of sympathetic innervation zone. Substantial trophic violations were not found.

Як відомо, волокна шийного симпатичного вузла мають значний вплив на резистивні судини нижньої щелепи. Виконуючи вазоконстрикторну функцію, пошкоджений верхній шийно-симпатичний вузол призводить до стійкої гіперемії в зоні іннервації з почервонінням слизової оболонки язика, губ, щоки, носової порожнини з відповідного боку [2,3]. Симпатичні вазоконстриктори через нервові структури та гуморальне забезпечення (брадикініни) виконують вазомоторні реакції, необхідні для функції зубо-щелепного апарату [4]. Можливі дистрофічні зміни слизової оболонки порожнини рота та шкіри обличчя при подразненні верхнього шийного симпатичного вузла, що має візуальні, морфологічні та гістологічні ознаки. Гангліоніти симпатичних вузлів завжди супроводжуються трофічними та вегето-судинними розладами в тканинах голови [1]. Такі зміни можуть супроводжуватись значними метаболічними порушеннями як у результаті іннерваційного трофічного розладу в зоні дії симпатичної нервової системи, так і поламок обмінного процесу в цій ділянці. У підсумку слід очікувати виникнення патологічного стану функціонального чи структурного характеру в тканинах зубів, пародонта, слизової

оболонки чи кісткових утворень щелеп. Тому вивчення основної ланки ланцюга патогенезу дистрофічних та запальних захворювань, яким є порушення кровообігу, є проблемою достатньо актуальною для забезпечення надійних та результативних лікувально-профілактичних заходів патогенетичного спрямування.

У зв'язку з цим, метою даного експериментального дослідження стало вивчення характеру мікроциркуляторного кровопостачання в умовах подразнення верхнього шийного симпатичного вузла як важливої патогенетичної ланки формування патологічного стану в ділянці його іннервації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктом дослідження стали 33 кролі, 16 з яких наносили подразнення верхнього шийного симпатичного вузла ліворуч оперативним шляхом за методом А.В.Ніколаєвої та Є.С.Розовської (1965). У той же час у 17 тварин проводили хибну операцію на судинно-нервовому сплетінні без подразнення ганглія. Контролем для порівняння змін на оперативне втручання був протилежний бік шиї тварин.

Хід оперативного втручання: 1) під загальним знеболенням шляхом внутрішньом'язової ін'єкції 10% розчину тіопенталу натрію із розрахунку 50мг/кг маси тіла наносили шкірний розтин на рівні перснеподібного хряща довжиною 3-4 см. Лівий судинно-нервовий пучок, який включає загальну сонну артерію, блукаючий та симпатичний нерви брали на лігатуру, виділяли симпатичний стовбур. Після виділення верхнього шийного симпатичного вузла фіксували ганглії анатомічним пінцетом і стискали його протягом 3 хвилин. Потім на рану накладали 3-4 шви; 2) при проведенні хибної операції на тваринах контрольної групи виключали механічне подразнення лівого верхнього симпатичного вузла.

Після операції кожна дослідна тварина уважно контролювалась на предмет виникнення трофічних порушень у зоні оперативного втручання на покривних тканинах, а також виконувалось прижиттєве дослідження мікроциркуляції в судинах бульбокон'юктиви обох очей мікроскопом МБС-1 на першу, другу, третю, п'яту та сьому добу після операції. При цьому враховували якісну та кількісну оцінку (в балах) позасудинних, судинних і внутрішньосудинних змін за методикою В.С.Волкова та співавторів (1976).

Одночасно з візуальним та біомікроскопічним дослідженням тканин у тварин вимірювали температуру у відповідних ділянках за допомогою електротермометра ТПЕМ-1.

Тварин виводили з досліду через 7 діб після оперативного втручання.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Подразнення верхнього шийного симпатичного вузла візуально викликало гіперемію судин вуха, ока, слизової оболонки порожнини рота відповідно на боці операції, яка виникала безпосередньо після оперативного втручання. При цьому підвищувалась температура відповідних тканин у середньому на 0,3- 0,4 градуса за Цельсієм. У тварин відзначалось звуження зіниці ока та відведення третьої повіки. Ці явища особливо виразно спостерігались у перші години після операції й суттєво зменшувались через 24 години. Разом з тим не виникало грубих дистрофічних змін на тканинах у зоні симпатичної іннервації у вигляді кератита чи виразок на роговиці ока або на слизовій оболонці порожнини рота, як це спостерігається при пошкодженні трійчастого нерва [5,6].

Біомікроскопічне дослідження мікросудин бульбокон'юктиви, як найбільш виразного та доступного об'єкта для виконання поставленої

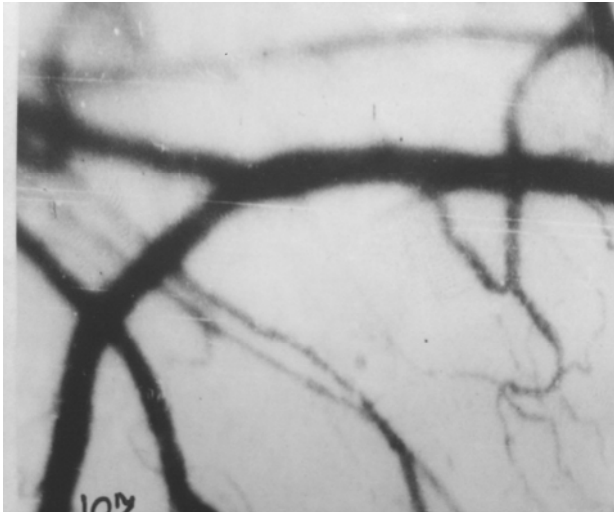
мети, інтактних тварин (до операції) показало, що судинне ложе слизової оболонки ока має ознаки безструктурності, а капілярна сітка має помірну щільність, венули більш завиті ніж артеріоли, і відношення діаметра артеріол до венул становить 1 : 2 (рис. 1).

Периваскулярні та внутрішньосудинні зміни, а також зміни форми судин у цих кролів зустрічались вкрай мало. Загальний кон'юнктивальний показник (ЗКП), що характеризує стан мікроциркуляторного русла, становив близько $2,6 \pm 0,14$.

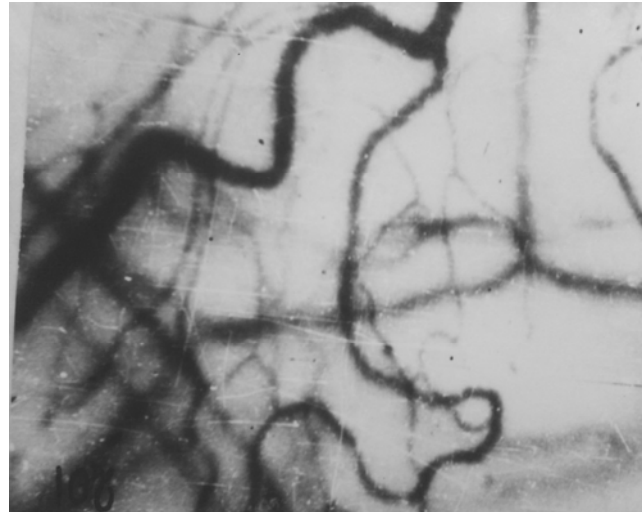
Але подразнення верхнього шийного симпатичного вузла викликало помірне порушення мікроциркуляції в бульбокон'юктиві, яке проявлялось у вигляді зміни форми та посилення завитості, розширення діаметра венул ($A:B = 1:3$). При цьому ділянки з підвищеною щільністю капілярної сітки чергувались з зонами запустіння, яке свідчить про спазм артеріол (рис. 2). Внутрішньосудинні зміни були мінімальними. Але спостерігався слабкий периваскулярний набряк. Зміни в мікроциркуляторному руслі виникали безпосередньо після операції. ЗКП в першу добу був у межах $4,5 \pm 0,21$ та досягав максимуму на п'яту добу – $5,3 \pm 0,3$.

Разом з тим при хибній операції термінальне судинне ложе бульбокон'юктиви не підлягало помітним змінам. Так, ЗКП в різні дні спостереження коливалось у межах 1,9 – 3,2.

Слід зауважити, що експериментальне дослідження на тваринах дозволило підтвердити припущення про ознаки гемодинамічних та трофічних явищ та прояви цих порушень при однобічному подразненні верхнього шийного симпатичного вузла. Проводячи біомікроскопію та вимір температури тканин у зоні іннервації симпатичного нерва, були виявлені помірні, але відчутні порушення капілярної гемодинаміки та обмінних процесів. У той же час не зафіксовано суттєвих трофічних розладів, що супроводжуються виразними візуальними змінами тканин. Можна припустити, що перезбудження симпатичної іннервації провокує виникнення в тканинах помірної гіпоксії з подальшими проблемами в обміні речовин цієї ділянки як результатом поламки в гемодинамічній рівновазі. І це є доведеним фактом участі у формуванні патологічного стану нейросудинних порушень як основної ланки ланцюга патогенезу дистрофічних, а можливо, і запальних процесів при гангліонітах симпатичної нервової системи.



**Рис. 1. Мікросудини
бульбокон'юктиви лівого
ока інтактного кроля
(збільшення 24х)**



**Рис. 2. Мікросудини
бульбокон'юктиви лівого ока
через 5 дів після подразнення
ВШСВ (збільшення 24х)**

ВИСНОВКИ

1. Експериментальне моделювання виникнення патологічних процесів у зоні іннервації симпатичних нервових утворень можливе шляхом штучного подразнення верхнього шийного симпатичного вузла.
2. В отриманій моделі гангліоніту симпатичної іннервації відчутні судинні зміни мікроциркуляторного русла в основному функціональ-

ного характеру з ознаками виключення регуляції тонуусу судин вазоконстрикторами.

3. Разом з тим не виявлені відчутні дистрофічні зміни при моделюванні гангліоніту симпатичної нервової системи на тлі відвертих судинних змін периферійної мікроциркуляції в тканинах, підлеглих зоні іннервації симпатичної нервової системи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Волкова О.В. О строении, функциональном значении и системной принадлежности нервных приборов языка // Патологическая физиология. – 2001. - №2. – С. 62-63.
2. Гемонов В.В. Гистохимические изменения слизистой оболочки полости рта у кроликов при полной чувствительной деиннервации / В.В. Гемонов, В.А. Урицина, В.И. Сазинова // Актуальные проблемы стоматологии. – М., 1972. - С. 176 – 178.
3. Логинова Н.К. Количественная характеристика влияния конструкторных волокон шейного симпатического нерва на резистивные сосуды нижней челюсти / Н.К. Логинова, В.М. Хаютин // Стоматология. – 1974. - №5. – С. 3-6.
4. Николаева А.В. Экспериментальная дистрофия тканей пародонта/ А.В. Николаева, Е.С. Розовская // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1965. – Т. LX, №7. – С. 46-49.
5. Сукманский О.И. К вопросу о нервотрофических процессах в полости рта: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.03.03 «Патол. физиология» / О.И. Сукманский. – Одеса, 1958. – 23с.
6. Postnatal human dental pulp stem cells in vitro and vivo // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – Vol. 97. – P. 13625 – 13630.



*А.А. Гударьян,
И.А. Самойленко*

ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И РАЗБАЛАНСИРОВКИ ФУНКЦИИ ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ПЕРЕИМПЛАНТИТОВ РАЗЛИЧНОЙ АКТИВНОСТИ

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства охраны здоровья Украины»

кафедра хирургической стоматологии, имплантологии и пародонтологии

(зав. – д. мед. н., доц. А.А. Гударьян)

учебно-клинический центр хирургической стоматологии, имплантологии, пародонтологии и инновационных стоматологических технологий «ИНТЕР-СТОМ»

(генеральный директор «ИНТЕР-СТОМ» - д.мед.н, проф. И.С. Мащенко)

Ключевые слова:

переимплантит, генерализованный пародонтит, иммунная недостаточность, эндогенная интоксикация

Key words: *perimplantitis, generalized periodontitis, immune deficiency, endogenous intoxication*

Резюме. *У результаті проведених клініко-лабораторних обстежень 34 хворих на генералізований пародонтит у фазі тривалої ремісії виявлено помірне підвищення в сироватці крові прозапальних (ФНП-а, ІЛ - 1β та ІЛ-6) цитокінів з достовірним зниженням прозапальних ІЛ-4 і деяке збільшення концентрації середньої молекули тільки у пацієнтів з неактивним запальним процесом у пародонті. При відсутності запальної реакції в тканинах пародонтального комплексу відзначається стійке співвідношення між про- та протизапальними цитокінами на більш високому рівні функціонування цитокінової системи. Встановлено, що стандартна внутрішньокісткова дентальна імплантація, що проводиться у хворих на генералізований пародонтит, сприяє подальшому формуванню більш значущого вторинного імунодефіцитного стану й створює патогенетичні передумови для виникнення синдрому ендогенної інтоксикації. Зростання імунологічних розладів на тлі ендогенної інтоксикації після оперативних втручань з приводу дентальної імплантації, є провідною ланкою виникнення активних запальних ускладнень у зоні рани.*

Summary. *As a result of clinical and laboratory findings of 34 patients with generalized parodontitis in a prolonged remission phase showed a moderate increase in blood serum of pro-inflammatory (TNF-alpha, interleukin - 1β and IL-6) cytokines with a significant decrease of proinflammatory IL-4 and some increase in concentration of the average molecule only in patients with inactive inflammatory process in periodontitis. In the absence of inflammatory reaction in the parodontal tissues complex a steady balance between pro-and anti-inflammatory cytokines at a higher level of cytokine system functioning was noted. It is established that the standard intraosseous dental implantation carried out in patients with generalized parodontitis contributes to the formation of a more significant secondary immunodeficiency state, and creates conditions for the pathogenesis of the syndrome of endogenous intoxication. The increase in immunological disorders against the background of endogenous intoxication after surgery for the dental implant is a leading element of active inflammatory complications in the wound area.*

Тенденция широкого внедрения в практическую стоматологию внутрикостной дентальной имплантации, с целью устранения дефектов зубных рядов, связана с совершенствованием техники оперативных вмешательств, использованием более совершенных имплантов и медикаментозных средств, направленных на профилактику послеоперативных осложнений. Вместе

с тем, несмотря на определенный успех дентальной имплантации, частота воспалительных осложнений, особенно в раннем периоде после внутрикостной имплантации, остается относительно высокой и составляет от 8% до 14% [2, 4, 9].

В последние годы особая роль в развитии воспалительных осложнений после внутрикост-

ной дентальной имплантации отводится инфекционному фактору (пародонтальной микрофлоре) и иммунной недостаточности. Изучены параметры гуморального и клеточного иммунитета, определяющие повышенную восприимчивость раневых тканей к действию микробов, и проявляющиеся клинически переимплантитом [1,3].

На сегодняшний день остаются мало изученными конкретные механизмы возникновения различных по активности проявления переимплантитов (острых и хронических). Можно предположить, что различие в клиническом проявлении названных осложнений дентальной имплантации зависит не только от исходного состояния иммунитета, но и от уровня функционирования других адаптационно-приспособительных систем организма.

Накопленные знания позволяют говорить о том, что главными составляющими этой системы являются цитокиновая и антиоксидантная системы, которые взаимодействуют в едином структурно-функциональном блоке и выполняют в организме базисные функции поддержания постоянства внутреннего гомеостаза на нормальном уровне. Известно, что нарушение процессов свободного окисления липидов способствует подавлению функции иммунокомпетентных клеток и синтеза противовоспалительных цитокинов, что создает условия для формирования неполноценного иммунного ответа и развития затяжного хронического воспалительного процесса [6,10]. В свою очередь, недостаток цитокинов (ФНО-а, ИЛ-8) приводит к нарушению индукции одного из защитных протеинов супероксиддисмутазы, которая является одним из главных антиоксидантов [8].

В свете изложенного приобретает особую актуальность изучение роли нарушений баланса функционирования перекисления липидов, антиоксидантной и цитокиновой систем в возникновении воспалительных осложнений при внутрикостной дентальной имплантации и определение основных механизмов формирования различных по клиническому проявлению переимплантитов. Выполненные в данном направлении углубленные, комплексные исследования состояния антиоксидантной и цитокиновой систем у конкретного больного, определение значимости полученных тех либо иных клинических и лабораторных параллелей в формировании активных или малоактивных осложнений при внутрикостной дентальной имплантации представляется особо важным для понимания природы возникновения воспали-

тельного процесса в раневых тканях после постановки имплантата и разработки новых подходов в их профилактике.

Цель исследования. Установить типовые формы расстройств оксидантного, антиоксидантного статуса и цитокинового профиля в раннем периоде после внутрикостной дентальной имплантации и уточнить их патогенетическую роль в формировании переимплантитов различной клинической активности.

Контрольная группа состояла из 24 здоровых доноров, сопоставленных по полу и возрасту с пациентами с генерализованным пародонтитом. В исследование включались только лица, подписавшие протокол информационного согласия о целях и характере обследования.

Основная группа была представлена пациентами с латентно текущим патологическим процессом в тканях пародонта, у которых в последние 6 месяцев и более после проведенной комплексной терапии наступила клинко-рентгенологическая ремиссия.

Клиническое обследование больных генерализованным пародонтитом основывалось на общепринятых критериях диагностики заболевания, предложенных ВОЗ. Состояние тканей пародонта оценивали по результатам рентгенологических исследований и по данным основных пародонтальных индексов и проб: упрощенного индекса гигиены (по Greene-Vermillion), кровоточивости десен (Muhleman H.R.) пробы Шиллера-Писарева, папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса, а также глубины пародонтальных карманов [7].

Рентгенологические исследования проводили у всех больных до операции и после ее завершения.

Диагноз генерализованного пародонтита устанавливали на основании классификации И. С. Машенко и в соответствии с симптомами болезни пародонта, предложенными этим автором.

В качестве объекта для лабораторных исследований использовали кровь, забор которой осуществляется в одно и тоже время: утренние часы, натощак. Комплекс иммунологических исследований включал: определение уровней интерлейкинов ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО-а) иммуноферментным методом с использованием тест-систем производства «Протеиновый контур» «Цитокин» (г. Санкт-Петербург, Россия), концентрации средних молекул (СМ) по методу Габриэлян Н.И., Липатовой В.И. [5], содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) при помощи преципитации

полиэтиленгликолем, С-реактивный белок иммунотурбометрическим методом, с использованием реактивов Dia-Sys Diagnostik Systems (Германия). В нашей работе применялись винтовые внутрикостные импланты фирмы Nobel biocare, технология проведения внутрикостной дентальной имплантации у больных генерализованным пародонтитом была определена и осуществлялась в соответствии с инструкциями, которые рекомендованы для использованных нами имплантационных систем. Всего было установлено 98 имплантов: 19 больным от 2 до 3 и 15 - 4 и более.

Исходя из литературных данных, развитие воспалительных осложнений после установки имплантов в своем большинстве обусловлено в значительной мере теми либо другими пародонтальными микроорганизмами, находящимися в пародонтальном комплексе. На всех этапах лечения мы пытались существенно понизить вероятность инфицирования участков периимплантационной зоны. С профилактической целью больным за 5 суток до оперативных вмешательств назначали антибиотик амоксиклав по общепринятой схеме. Непосредственно перед самой операцией ротовую полость орошали (ополаскивали) 1% раствором гексидина («Гевалекса»). Перед введением импланта костное ложе промывалось этим же раствором, со шприца с тупой иглой. По завершению операции и в последующие 5 суток после нее на раневую поверхность наносили гелеобразное средство, содержащие хлоргексидин («Парагель»), не допуская избыточного затекания препарата под надкостницу.

Результаты лечения оценивали по следующим признакам, отражающим течение послеоперационного и раннего послеоперационного периода:

1. Отсутствие или появление боли.
2. Сроки появления и выраженность гиперемии тканей слизистой оболочки полости рта и других участков челюстно-лицевой области.
3. Наличие, распространение, сроки возникновения и регресса отека тканей в зоне имплантации и других участков челюстно-лицевой области.
4. Наличие или отсутствие отделяемого из раны в разные периоды после дентальной имплантации.
5. Наличие или отсутствие температуры тела. Сроки появления и исчезновения.
6. Реакция региональных лимфатических узлов (увеличение, болезненность).

Полученные цифровые материалы подвергались математической обработке статистичес-

кими методами анализа на персональном компьютере IBM PC в программе "Microsoft Excel for Windows 7".

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам клинического обследования больных хроническим генерализованным пародонтитом, выбранных для внутрикостной дентальной имплантации, установлено, что воспалительно-деструктивный процесс в пародонте у них находился в стабильной и длительной ремиссии. Клиническая картина практически ничем не отличалась от таковой, как и после комплексной терапии более чем у половины исследуемых (у 58,9% пациентов). У остальных (41,1%) заболевание продолжало протекать относительно благоприятно и характеризовалось не выраженной воспалительной реакцией в маргинальной части десны, наличием неглубоких пародонтальных карманов (до 4-5 мм), отсутствием в них грануляций и экссудата, низкими цифровыми значениями стоматологических индексов и проб, стабильной рентгенографической картиной костных структур альвеолярных отростков.

Следующий аспект, рассмотренный нами, это анализ и оценка исходного уровня параметров иммунной системы до внутрикостной дентальной имплантации. Исследование иммунных показателей показало, что при отсутствии признаков воспалительного процесса в пародонте у больных генерализованным пародонтитом достигается относительно устойчивое соотношение между про- и противовоспалительными цитокинами на более высоком уровне функционирования цитокиновой системы в сравнении со здоровыми лицами (табл.). У названных больных умеренное увеличение продукции провоспалительных цитокинов сопровождалось существенным повышением синтеза противовоспалительного ИЛ-4 – у 82,1% пациентов, у остальных содержание ИЛ-4 в крови был низким.

Анализ исходного уровня продукции основных цитокинов у больных генерализованным пародонтитом с неактивным воспалительным процессом в пародонте позволил установить, что все изучаемые показатели цитокинового статуса отличались от группы здоровых несколько более выраженными изменениями в сторону повышения, чем у пациентов без воспалительных явлений в околозубных тканях (табл.). Следовательно, подтверждается известное положение, что цитокиновая система является весьма объективным свидетелем происходящих в пародонтальном комплексе воспалительных процессов и во многом определяет направление и

характер их развития. Незначительный подъем противовоспалительных цитокинов может компенсироваться сохраненной функцией противовоспалительного цитокина ИЛ-4, что препятствует возникновению патологии. И наоборот,

при повышенной продукции провоспалительных и низкой противовоспалительных, даже если эти изменения мало существенны, создаются предпосылки для формирования воспалительного процесса.

Показатели цитокинового профиля и маркеров эндогенной интоксикации у больных генерализованным пародонтитом до и через сутки после внутрикостной дентальной имплантации (M±m)

Показания цитокинового статуса и эндотоксической интоксикации	Группы больных генерализованным пародонтитом				Практически здоровые лица (n=24)
	I-группа (n=19)		II-группа (n=16)		
	до проведения внутрикостной дентальной имплантации	через сутки после внутрикостной дентальной имплантации	до проведения внутрикостной дентальной имплантации	через сутки после внутрикостной дентальной имплантации	
ФНО-а, пг/мл	39,1±2,1	42,3±1,9	92,4±2,7	383,6±12,8	40,2±2,1
ИЛ-1В, пг/мл	26,8±0,7	34,8±1,8	98,3±2,6	402,0±11,4	24,7±1,4
ИЛ-4, пг/мл	29,1±1,2	30,4±0,9	24,6±1,8	16,9±0,7	28,8±1,9
ИЛ-6, пг/мл	46,9±1,4	47,2±1,4	98,4±2,5	102,3±5,1	47,3±0,6
Средние молекулы, опт.ед.	0,26±0,03	0,27±0,03	0,34±0,02*	0,46±0,03***	0,24±0,02
С- реактивный белок, мг/мл	0,77±0,04	0,78±0,04	16,30±1,2*	42,6±1,4***	0,76±0,03
Циркулирующие иммунные комплексы, усл.ед.	50,1±2,4	54,8±2,6	54,9±2,8*	97,4±3,6***	49,3±2,2

Примечание: * - различия достоверны (p < 0,05) при сравнении с группой здоровых; ** - различия достоверны (p < 0,05) при сравнении с показателем до лечения

Учитывая, что цитокиновая сеть непосредственно, через вторичные компоненты, а также эффекторные молекулы, участвует в формировании синдрома эндогенной интоксикации, определенный интерес представляла оценка изменения его маркеров у больных генерализованным пародонтитом в различных клинических состояниях. Установлено, что при отсутствии воспалительных явлений в тканях пародонта показатели СМ, ЦИК и СРБ соответствуют уровням практически здоровых лиц (табл.). При наличии слабо выраженной воспалительной реакции в десневых структурах параметры СМ у больных хроническим генерализованным пародонтитом статистически достоверно увеличиваются (p < 0,05), а ЦИК и СРБ лишь имеют тенденцию к незначительному повышению (табл.).

С учетом полученных клинико-лабораторных результатов больные хроническим генерализованным пародонтитом в стадии длительной ремиссии были разделены на две группы: первую (19 человек) составили пациенты, у которых не наблюдалось рецидива воспалительного про-

цесса в тканях пародонта, и с восстановленными комплексным лечением до нормального уровня параметрами иммунитета; вторую (16 человек) – больные с остаточными воспалительными явлениями в тканях пародонтального комплекса и выявленным дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами в сторону умеренного повышения первых с предпосылками формирующегося синдрома эндогенной интоксикации.

Принципиально важным моментом в дальнейшем являлось определение влияния оперативных вмешательств по установке внутрикостных имплантантов у больных генерализованным пародонтитом с различными исходными параметрами состояния иммунного статуса и маркера синдрома эндогенной интоксикации, особенно у пациентов с возникшими осложнениями.

Наши исследования позволили выявить, что травма, нанесенная дентальной имплантацией, способствует более глубоким нарушениям иммунных процессов и способствует формированию синдрома эндогенной интоксикации у больных с изначальным иммунодефицитом

функционирования цитокиновой системы, что является не только патогенетическим звеном развития воспалительных осложнений в раневой зоне, но и его более тяжелого клинического проявления. Так, на 2-е сутки после оперативных вмешательств по поводу внутрикостной дентальной имплантации у большинства больных (81,25%) с генерализованным пародонтитом II группы установлены более выраженные нарушения цитокинового статуса, чем до установки имплантатов, а у 7 (43,75%) произошло дальнейшее повышение маркеров эндогенной интоксикации. В то же время, только у 6 больных I группы в сыворотке крови отмечалось достоверное и значительное увеличение провоспалительных цитокинов на фоне некоторого роста противовоспалительного ИЛ-4, у 13 больных I группы выявленных изменений со стороны продукции цитокинов, содержание в плазме крови СМ, ЦИК и СРБ по сравнению с исходными не обнаружилось (табл.).

На наш взгляд, достаточно показательными являются результаты анализа частоты и особенностей воспалительных осложнений, возникших в раннем периоде после внутрикостной дентальной имплантации у больных I-II групп. Полученные данные свидетельствуют, что на 2-е сутки после проведения первого этапа имплантации у 7 пациентов II группы, у которых усугубилось иммунодефицитное состояние и появились признаки эндогенной интоксикации, диагностировался острый периимплантит. Пациенты предъявляли жалобы на боли в области послеоперационной раны. При этом регистрировались диффузная гиперемия и отечность слизистой оболочки и других участков челюстно-лицевой области, увеличение регионарных лимфатических узлов. Кожные покровы над коллатеральным отеком в цвете были неизменены, в складку собирались свободно, болезненность при пальпации не определялась. Нередко у 4 из 7 (57,1% случаев) раны были покрыты фибринозным налетом сероватого цвета. Общее состояние было удовлетворительным у подавляющего числа исследуемых, лишь 2 пациента отмечали некоторое недомогание, по всей видимости, связанное с субфебрильным повышением у них температуры тела.

У остальных пациентов II группы возникший в периимплантационной области воспалительный процесс протекал относительно благоприятно. Больные жаловались на легкую болезненность в области оперативных вмешательств. Гиперемия, отечность тканей в зоне операции были слабо выраженными. В целом раны были

чистыми, состояние наложенных швов удовлетворительным. Аналогичная картина проявления воспалительных осложнений выявилась у 13 (68,4%) представителей I группы. Как оказалось, они по всей вероятности были инициированы не устраненным дисбалансом со стороны про- и противовоспалительных цитокинов у данного контингента наблюдаемых.

Таким образом, доказана связь между характером клинического течения генерализованного пародонтита в фазе длительной ремиссии и состояния функционирования цитокиновой системы. В предоперационном периоде выявлены значительные патологические нарушения только у пациентов с рецидивом неактивного, малосимптомного воспалительного процесса в десневых тканях: умеренное повышение в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-1 ρ и ИЛ-6) и незначительное снижение противовоспалительного ИЛ-4, а также увеличение концентрации средних молекул. При полной ремиссии – изменений иммунологических реакций не выявлено. Доказано, что через сутки после оперативного вмешательства по поводу установки дентальных имплантов у больных генерализованным пародонтитом с неполной ремиссией наблюдается разбалансирование между про – и противовоспалительными цитокинами в сторону резкого увеличения в сыворотке крови первых и выраженное снижение вторых, появляются признаки эндогенной интоксикации (нарастает концентрация ее маркеров СМ, ЦИК и СРБ). Эти расстройства обуславливают у больных генерализованным пародонтитом появление в раннем послеоперационном периоде после внутрикостной дентальной имплантации активных воспалительных осложнений в зоне раневых повреждений.

ВЫВОДЫ

1. У больных генерализованным пародонтитом с полной или частичной ремиссией выявлены нарушения в функционировании цитокиновой системы иммунитета, однотипные по направленности, но эти расстройства оказались более выраженными у больных с остаточными, малоактивными воспалительными явлениями в тканях пародонта.

2. После внутрикостной дентальной имплантации у больных генерализованным пародонтитом установлены более значимые, чем при поступлении в клинику, нарушения цитокинового статуса и повышение эндогенной интоксикации.

3. Усугубление иммунологических расстройств на фоне эндогенной интоксикации

после оперативных вмешательств по поводу внутрикостной дентальной имплантации является патогенетическим звеном возникновения ак-

тивных воспалительных осложнений в зоне операции.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Архипов А.В. Сравнительный анализ результатов внутрикостной дентальной имплантации и профилактика осложнений: авториф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматология» / А.В. Архипов. – К., 2005. – 19с.
2. Безруков В.М. Результаты и перспективы исследования проблем дентальной имплантологии в России / В.М. Безруков, А.И. Матвеева, А.А. Кулаков // Стоматология. – 2002. – №1. – С. 30-34.
3. Бондаренко И.В. Современные подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии при операциях на лице и дентальной имплантологии / И.В. Бондаренко // Рос. стоматол. журнал. – 2005. – № 3. – С.35-40.
4. Виссарионов В.А. Перспективы клинического использования системной энзимотерапии в восстановительной и эстетической хирургии / В.А. Виссарионов // Материалы науч.-практ. конф. «Новые аспекты системной энзимотерапии». - М., 1999. - С. 57-58.
5. Габриэлян Н.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лаб. дело. - 1983. – № 3. – С. 138-140.
6. Гударьян А.А. Этиотропная патологическая терапия прогрессирующего генерализованного пародонтита при сахарном диабете 2 типа / А.А. Гударьян // Вісник стоматології. – 2007. – №1. – С.30-31.
7. Леус П.А. Значение некоторых индексов в эпидемиологических исследований болезней пародонта / П.А. Леус // Стоматология. – 1990. – Т.69, №1. – С. 80-83.
8. Машенко И.С. Болезни пародонта. – Днепропетровск: КОЛО, 2003. – 211с.
9. Практические аспекты клинической дентальной имплантологии. Атлас-руководство / А.В. Васильев, С.Б. Улитовский, Н.В. Васильев, И.В. Шаронов. – СПб: Изд-во «Человек», 2010.
10. Чумакова Ю.Г. Роль лейкоцитов в патогенезе генерализованного пародонтита: особенности при различных клинических формах заболевания / Чумакова Ю.Г. // Вісник стоматології. – 2007. – №1. – С. 17-30.



УДК6 16.3 13:6 16.33-002:6 16.12-008.33 1.1:6 16-13-004-6

*Е.Н. Дичко,
І.В. Ковач,
І.А. Романюта,
П.Л. Срібник,
А.В. Штомпель*

ЗНАЧЕННЯ КАЛІКРЕЇН-КІНІНОВОЇ СИСТЕМИ В ПАТОГЕНЕЗІ ГЛОСАЛГІЇ

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»
кафедра дитячої стоматології
(зав. – д. мед. н., проф. І.В. Ковач)*

Ключові слова: *глосалгія, соматичні захворювання, кініни, патогенез*

Key words: *glossalgia, somatic diseases, kinins, pathogenesis*

Резюме. *В результате обследования больных с глоссагией установлено, что подавляющее число заболевших составляют женщины в возрасте 40-60 лет. При этом глоссалгия возникает у лиц с патологией основных систем организма, нередко при их сочетании. Отчетливые изменения в калликреин- кининовой системе в сторону ее сниженной функции позволяет предположить участие ее в патогенезе болевого синдрома покровных тканей через чрезмерный вазоспазм капиллярного русла, особенно в слизистой оболочке полости рта.*

Summary. A survey of patients with glossalgia, revealed that an overwhelming number of cases is represented by women aged 40-60 years. There with glossalgia occurs in people with disorders of major systems of the body, often in their combination. Distinct changes in kallikrein-kinin system towards its decreased function allow to predispose its involvement in the pathogenesis of pain syndrome of covering tissues through an excessive vasospasm of capillary bed, especially in the oral mucosa.

Глосалгія як досить поширене нейростоматологічне захворювання, яке скаладає значну питому вагу патології слизової оболонки порожнини рота, до нинішнього часу не має стійкого визначення про механізми розвитку. На думку більшості дослідників, патогенез глосалгії багатоланцюговий за участю різних структур нервової та судинної систем різного рівня [1,7]. Та реалізація больового синдрому в покривних тканинах порожнини рота відбувається через низку біохімічних процесів на рівні катехоламінової, ліпідної, холінергічної систем [4,6,8]. Однак дослідники стверджують про участь у механізмі формування больового синдрому в порожнині рота кори головного мозку, понто-бульбарного відділу та самих соматичних нервових утворень (трійчастого, язикоглоткового), не виключаючи й відчутного впливу вегетативної нервової системи з переважанням знаків подразнення симпатичної інервації [2,5]. Виникла думка, що клінічно слід розмежувати парестетичний синдром (глосодінію), тобто вісцеро-рефлекторний бульварний, та больовий синдром (глосалгію), як вегетативно-трофічний синдром, що свідчить про переважну роль або соматичної, або вегетативної нервової системи [2,9]. Існуюча патогенетична класифікація глосалгії [3,10] дозволяє проводити результативне комплексне лікування патогенетичного спрямування. Разом з тим труднощі у визначенні суттєвих ланок ланцюга патогенезу глосалгії в конкретному клінічному епізоді потребують всебічного вивчення механізмів виникнення та розвитку цього тяжкого нейростоматологічного захворювання, у тому числі ролі калікреїн-кінінової системи як важливої системи регуляції тонічного стану кровоносних судин на різних рівнях.

Кініни як біологічно активні речовини утворюються в плазмі крові та міжтканинній рідині із неактивних попередників і виконують гіпотензивні дії місцево. Вони особливо впливають на тонус периферійного мікроциркуляторного русла, роль якого в патогенезі більшості захворювань чітко доведена. Звичайно, оцінка в біологічних рідинах (кров, сеча, слина) системи «кініногенів-кініногеназ-кініназ» дає уявлення про периферійну мікроциркуляцію як важливу ланку ланцюга патогенезу больового синдрому.

Метою дослідження стало виявлення ролі калікреїн – кінінової системи в патогенезі глосалгії для обґрунтування патогенетично спрямованого комплексного лікування захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 32 хворих на глосалгію та 30 клінічно здорових осіб адекватного віку. Серед хворих було 12 чоловіків і 20 жінок у віці від 42 до 63 років. Особи, хворі на глосалгію, мали типові ознаки парестетичного та больового синдрому на слизовій оболонці порожнини рота, переважно язика, губ, щік та зівя без візуальних специфічних висипок, але з наявністю набряку покривних тканин та зменшенням вологості. Хворі проходили поглиблене обстеження вперше у нейростоматолога з консультацією лікарів-інтерністів, що дозволило встановити наявність супутніх соматичних захворювань: нервової (неврастенія, гіпертонічна хвороба, атеросклероз у 32 обстежених), серцево-судинної (міокардіодистрофія, ревматизм у 22 обстежених), ендокринної (клімакс у 15 жінок) системи або їх поєднання. Переважна більшість мала систематичні прояви глосалгії протягом двох-трьох років. Окрім значних відчуттів парестетичних та больових явищ у порожнині рота, у всіх хворих спостерігались симптоми неврастенії (подразливість, пригніченість, канцерофобія). За словами половини обстежених відчуття жаху та канцерофобії виникло з самого початку захворювання.

Оцінка функції кінінової системи виконувалась на спектрофотометрі СФ- 4 (R. W.Colman et al.,1969) з визначенням трьох компонентів: спонтанної естеразної активності (СЕА), прекалікреїну (ПК) та інгібітора калікреїну (ІК). Для цього набирали 5 мл крові із ліктьової вени силіконовим скляним шприцем натще зранку і виливали в поліетиленову пробірку з 3,8% розчину лимоннокислого натрію. Після центрифугування (4 тис. об/хв. 15хв.) плазму брали на дослідження. Усі попередні роботи виконували на холоді. Значення СЕА та ПК оцінювали в мікромолярах з розрахунку на 1 год. та 1 мл плазми. Активність ІК визначали в умовних одиницях.

Хворим протягом одного місяця проведена комплексна терапія, основу якої становила

патогенетично спрямована психотерапія, нейрон-вегетотропне лікування, переважно симпатолітичними засобами.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що у більшості хворих на глосалгію мало місце вірогідне зниження спонтанної естеразної активності до $7,8 \pm 0,21$ мкмоль/мл • год та рівня прекалікреїну до

$66,9 \pm 1,1$ мкмоль/мл • год з одночасним підвищенням активності інгібітора калекреїну до $0,98 \pm 0,03$ умовних одиниць ($p < 0,05$) (табл.). У той же час у здорових осіб контрольної групи СЕА та ПК значно перевищували ці показники хворих осіб, а ІК – зменшувалась, що чітко фіксувалось на діаграмах (рис. 1).

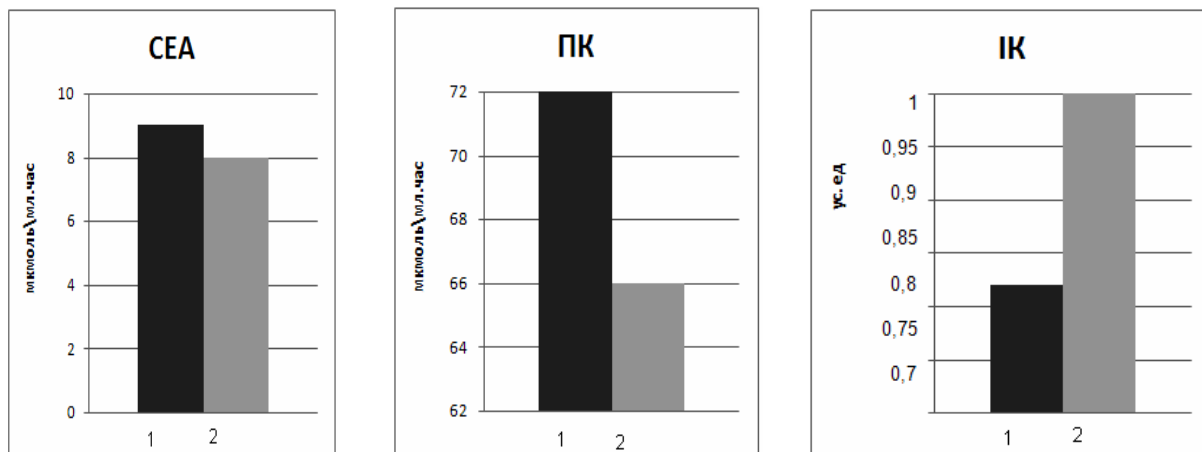


Рис. 1. Стан активності калікреїн-кінінової системи у здорових осіб (1) та хворих на глосалгію (2)

Співвідношення СЕА /ПК, що визначало здатність плазми крові до кініноутворення, у хворих на глосалгію мало тенденцію до підвищення ($p < 0,5$). Співвідношення ж ПК/ІК, що свідчить про відносні інгібіторні можливості крові, при глосалгії мали тенденцію до зниження ($p < 0,05$). Показово, що у значній більшості хворих (82%) відзначено зменшення СЕА, а у 12% - підвищення, та лише у 6% вона була в межах норми. Показники ПК зменшені у 70% хворих, а збільшені у 18%, у той час як ІК у 61% збільшений, та у 27% зменшений (рис.2).

Хоча й відзначена деяка різнонаправленість активності вивчених показників кінінової сис-

теми, але все ж таки більш значна частина хворих мала зниження СЕА та ПК, але підвищення ІК, що можна розцінювати як об'єктивну закономірність. Слід відзначити, що чим більший ступінь інтенсивності больового синдрому (пекучий біль у СОПР), тим більш значне збільшення показників СЕА та ІК, у той час як збільшення терміну захворювання впливало на ці показники в зворотньому напрямку. Це є доказом прямої ролі включення адаптаційно-приспосувальних механізмів у хворих з більш значними строками захворювання.

Активність калікреїн-кінінової системи при глосалгії (M±m)

Обстежені	Показники кінінової системи		
	СЕА, мкмоль/мл·год	ПК, мкмоль/мл·год	ІК умов. од.
Здорові особи, n=30	$8,87 \pm 0,33$	$72,86 \pm 1,09$	$0,82 \pm 0,02$
Хворі на глосалгію n=32	$7,08 \pm 0,21$ P<0,05	$66,19 \pm 1,11$ P<0,05	$0,98 \pm 0,03$ P<0,05

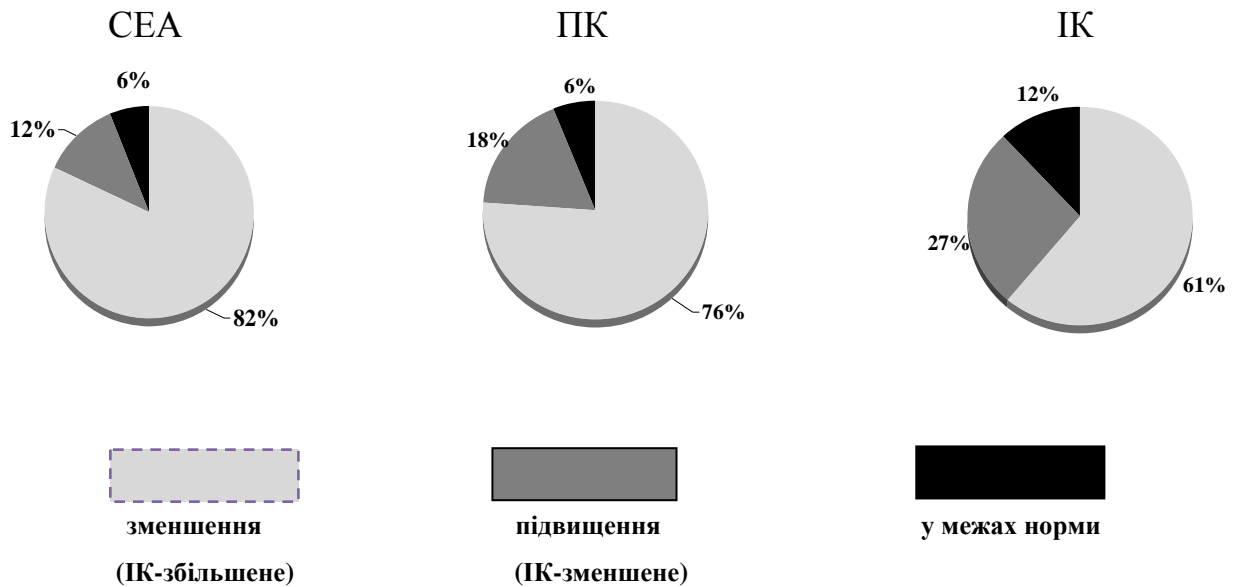


Рис. 2. Діаграми числа осіб з глосалгією та змінним рівнем показником калікреїн-хінінової системи

У цілому ж слід констатувати ослаблення активності калікреїн-хінінової системи при глосалгії, що, як правило, змінює умови гемодинаміки, особливо в мікроциркуляторному руслі покривних тканин порожнини рота. Стає очевидним, що такі поламаки в роботі системи кінінів не повинні бути проігноровані лікарем-клініцистом при складанні комплексного плану лікування глосалгії з акцентом на патогенез больового синдрому.

ВИСНОВКИ

1. Глосалгія як нейростоматологічне захворювання, найбільш часто виникає у жінок (близько 70% випадків) у віці 40-60 років за

наявності соматичної патології фактично у кожного хворого.

2. Є чіткі зміни калікреїн-хінінової системи в організмі хворих на глосалгію в бік знаження за рахунок зменшення показників СЕА та рівня ПК, але підвищення рівня ІК у більшості обстежених (80% випадків).

3. Резонно вважати, що при глосалгії в покривних тканинах СОПР рівень біологічно активних речовин знижений, через що тонічні властивості мікроциркуляторного русла в місцях реалізації больового синдрому спрямовані в бік вазоспазма, що потребує відповідної комплексної медикаментозної корекції загальної та місцевої дії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дичко Є.Н. Етіологія і патогенез глосалгії / Є.Н. Дичко, І.В. Ковач // Вісник стоматології. – 2008. – № 1. – С.27-29.
2. Дичко Є.Н. Порушення балансу гемодинаміки та чутливості покривних тканин у хворих на глосалгію / Є.Н.Дичко, М.В. Василішина, П.Л. Срібник // Медичні перспективи.- 2008. – Т. 13, № 4. – С. 143-145.
3. Дычко Е.Н. Глоссалгия (аспекты патогенеза и лечения): автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук: спец. 14.01.22 «Стоматология» / Е.Н.Дычко. – М., 1982. – 39с.
4. Ерохина Л.Г. Лицевые боли / Л.Г. Ерохина. – М., 1973. – 175 с.
5. Показатели активности калікреин – кининовой системы при глоссалгии / Е.Н.Дычко, И.В. Ко-

6. Роль метаболизма липидов и катехоламинов в патогенезе глоссалгии / Е.Н. Дычко, И.В. Ковач, В.Д. Вовк, П.Л. Срибник // Укр. стомат. альманах. – 2009. – № 2. – С. 54-55.
7. Смирнов В.А. Заболевания нервной системы лица / В.А. Смирнов.- М., 1976. – 239 с.
8. Яворская Е.С. Патогенез парестезии при глосалгии / Е.С. Яворская // Врачеб. дело. – 1966. – № 10. – С. 87-91.
9. Albert E. Einige Selfonere Erkrankungen der Zunge / E. Albert // Wion. Med. Pz. – 1985. – Bd. 26. – S. 42-43.
10. Lauper C. Psychosomatic aspect of glossodynia / C. Lauper // Actue Odontostomatue. – 1974. – Vol. 108, N 74. – P. 661- 666.

УДК 611.018.2-007:796.077.2

Ю.И. Марухно¹,
А.С. Пянтковский²

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У СПОРТСМЕНОВ

КЗКОР «Киевская областная клиническая больница»¹
НМАПО им. П.Л. Шупика²
кафедра неврологии и рефлексотерапии

Ключевые слова: дисплазия, соединительная ткань, клиника, спортсмены

Key words: dysplasia, connective tissue, clinic, athletes

Резюме. Дисплазия з'єднувальної тканини характеризується порушенням структури з'єднувальної тканини в ембріональний і постнатальний періоди внаслідок генетично зміненого фібрилогенезу позаклітинного матриксу, яке спричиняє розлад гомеостазу на тканинному й органному рівнях з прогресивним перебігом. Метою роботи було поглиблене обстеження спортсменів, які займаються контактними видами спорту (боротьба, самбо), і підпадають під критерії дисплазії з'єднувальної тканини, визначення ступеня залучення різних з'єднувально-тканинних структур. Поліморфізм клінічної симптоматики, поширеність, вираженість ураження тих чи інших органів і систем визначаються неоднорідністю змін різних компонентів з'єднувальної тканини, тобто різним її біохімічним дефектом. Виявлення їх суті є важливим для удосконалення діагностики й розроблення саногенетичної терапії різних форм неспроможності з'єднувально-тканинних структур, яка, на жаль, до цього часу фактично не існує.

Summary. Connective tissue dysplasia is characterized by disruption of the structure of the connective tissue in the embryonic and postnatal periods as a result of a genetically modified fibrillogenesis of the extracellular matrix, which leads to the breakdown of homeostasis at the tissue and organ levels with progradient course. The aim of our study was a thorough examination of sportsmen engaged in contact sports (wrestling, sambo) which fall under the criteria of connective tissue dysplasia. Determining the degree of involvement of various connective tissue structures. Polymorphism of clinical symptoms, prevalence, severity of lesions of various organs and systems are determined by heterogeneity of changes in various components of connective tissue, that is, by its different biochemical defect. Elucidation of essence of the latter is important for improvement of diagnosis and development of sanogenetic therapy of various forms of insufficiency of connective tissue structures, which, unfortunately, until now virtually does not exist.

В последние годы все большее внимание врачей-практиков привлекает роль, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), патология различных органов и систем организма человека. Значимость данной проблемы обусловлена широкой распространенностью ДСТ, системностью поражения, высокой вероятностью формирования различных видов патологии [2]. Широкий спектр развития патологических состояний соединительной ткани обусловлен ее участием в биомеханической (опорной), метаболической, морфогенетической и репаративной функциях [1, 6].

Дисплазия соединительной ткани (dys- нарушения, plasia- развитие, образование) – это нарушение структуры соединительной ткани в эмбриональный и постнатальный периоды вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса, которое приводит к расстройству гомеостаза на тканевом и органном

уровнях с прогрессивным течением [7]. Морфологически заболевание характеризуется изменениями коллагеновых, эластических фибрилл, гликопротеидов, фибробластов и протеогликанов, в основе которых лежат наследуемые мутации генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, белково-углеводных комплексов, а также мутации генов ферментов и кофакторов к ним [8].

В настоящее время одним из дискуссионных научных вопросов является отсутствие единой, общепринятой классификации, но чаще всего используется подход, обоснованный генетически дифференцированной диагностикой ДСТ. В 2000 г. Кадурина Т.И. и соавт. выделили три наиболее частые формы несиндромной ДСТ: MASS-фенотип, марфаноидный и элерсоподобный фенотипы. Эта классификация сегодня является самой распространенной, поскольку несиндромные формы ДСТ являются «фенотипическими» копи-

ями известных синдромов. Так, марфаноидный фенотип характеризуется сочетанием признаков генерализованной дисплазии соединительной ткани с астеническим телосложением, долихостеномелией, арахнодактилией, поражением клапанного аппарата сердца, нарушением зрения. При элерсоподобном фенотипе отмечается сочетание признаков генерализованной дисплазии соединительной ткани с тенденцией к гиперрастяжимости кожи с разной степенью выраженности гипермобильности суставов. MASS-фенотипу присущи признаки генерализованной дисплазии соединительной ткани, ряд нарушений со стороны сердца, скелетные аномалии, а также кожные изменения в виде истончения или наличия участков субатрофии.

В связи с полиорганностью поражений при ДСТ предлагается классификационный подход с обособлением синдромов, связанных с диспластическими изменениями и патологическими состояниями: синдром неврологических нарушений, астенический синдром, клапанный синдром, сосудистый синдром, синдром патологии органа зрения, синдром патологии стопы, вертеброгенный синдром и т.д. Например, синдром вегетативной дисфункции формируется у значительного числа пациентов с ДСТ одним из самых первых и рассматривается как обязательный компонент диспластического фенотипа. У большинства пациентов выявляется симпатикотония, реже встречается смешанная форма, в малом проценте случаев - ваготония. Выраженность клинических проявлений синдрома нарастает параллельно с тяжестью ДСТ. Вегетативная дисфункция отмечается в 97% случаев наследственных синдромов, при недифференцированной форме ДСТ - у 78% пациентов. В формировании вегетативных нарушений, несомненно, имеют значение генетические факторы, лежащие в основе нарушения обменных процессов в соединительной ткани и формировании

морфологических субстратов, приводящих к изменению функции гипоталамуса, гипофиза, половых желез, симпатико-адреналовой системы.

Вариантами проявления коллагенопатий со стороны опорно-двигательного аппарата считают: синдром гипермобильности суставов, слабость связочного аппарата позвоночника и стопы с формированием сколиоза и плоскостопия [5]. Синдром гипермобильности суставов заслуживает особого внимания, так как характерным проявлением этого состояния является особая чувствительность к физическим нагрузкам и склонность к частым травмам. Периартикулярные поражения (бурсит, туннельный синдромы) с симптомами гипермобильности суставов встречаются чаще у спортсменов, чем в популяции, и возникают в ответ на непривычную нагрузку или минимальную травму.

На этапе клинико-анамнестического обследования используются критерии Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева (1985г.), где учитываются главные и второстепенные признаки ДСТ. К главным признакам относятся: плоскостопие, расширение вен, гипермобильность суставов, готическое небо, патология органов зрения, деформация грудной клетки и позвоночника, увеличенная растяжимость и дряблость кожи, длинные тонкие пальцы. Второстепенные признаки: аномалии ушных раковин и зубов, преходящие суставные боли, вывихи и подвывихи суставов, и др. [4]. Обязательным является осмотр окулиста, ортопеда-травматолога, кардиолога. Также должна быть проведена диагностика синдрома Элерса-Данло, основанная на Вильфраншских критериях (большие и малые диагностические критерии), которые включают в себя: повышенную растяжимость кожи, гипермобильность суставов (растяжение сустава, вывихи и подвывихи, плоскостопие), мышечную гипотонию, наследственную предрасположенность к заболеванию (табл.1).

Таблица 1

Признаки гипермобильности суставов (критерии Бейтона)

Тест	Суставы	
	правый	левый
1. пассивно отогнуть назад V палец в пястно-фаланговом суставе более чем на 90%	1	1
2. пассивно привести I палец к ладонной поверхности руки	1	1
3. пассивно разогнуть локтевой сустав > 10%	1	1
4. пассивно разогнуть коленный сустав > 10%	1	1
5. интенсивно прижать ладони к полу, не сгибая коленей	1	1
Итого	9	

Один балл может быть получен для каждой стороны при манипуляциях 1-4, поэтому показатель гипермобильности составляет максимум 9 баллов. Показатель от 4 до 9 баллов расценивается как состояние гипермобильности.

При обследовании больного необходимо учитывать не только число фенотипических проявлений, но также степень их выраженности и

клиническую значимость. В настоящее время разработаны шкалы для оценки совокупности и тяжести клинических проявлений ДСТ в баллах: при сумме баллов до 9 у больного диагностируется ДСТ легкой степени тяжести (маловыраженная), от 10 до 16 баллов — средней степени тяжести (умеренно выраженная), от 17 и выше — тяжелой степени (выраженная) (табл. 2).

Таблица 2

**Критерии степени выраженности дисплазии соединительной ткани
(по Смольновой Т.Ю., 2003г.)**

Малые признаки: по 1 баллу	<ol style="list-style-type: none">1. Астенический тип телосложения или недостаточная масса тела.2. Отсутствие стрий на коже переднебрюшной стенки у женщин, имевших в анамнезе роды.3. Нарушение рефракции в возрасте до 40 лет.4. Мышечная гипотония и низкие показатели манометрии.5. Уплотнение свода стопы.6. Склонность к легкому образованию синяков, повышенная кровоточивость тканей.7. Кровотечения в послеродовом периоде.8. Вегетососудистые дисфункции.9. Нарушение сердечного ритма и проводимости (ЭКГ).
Большие признаки: по 2 балла	<ol style="list-style-type: none">1. Сколиоз, кифоз, кифосколиоз.2. Плоскостопие 2-3-й степени.3. Эластоз кожи.4. Гиперподвижность суставов, склонность к вывихам, растяжением связочного аппарата суставов.5. Склонность к аллергическим реакциям и простудным заболеваниям. Тонзилэктомия.6. Варикозная болезнь, геморрой.7. Дискенизия желчевыводящих путей.8. Нарушение эвакуационной функции ЖКТ.9. Угроза преждевременных родов на сроке 32-35 недель беременности, преждевременные роды.10. Быстрые и стремительные роды в анамнезе с гипотоническим кровотечением в 3-м периоде родов или без него.11. Пропалс гениталии и грыжи у родственников первой линии.
Тяжелые проявления и состояния, приводящие к хирургическим вмешательствам или имеющие показания к ним, а также изменения анатомических взаимоотношений, приведшие к нарушению функции органов: по 3 балла	<ol style="list-style-type: none">1. Грыжи.2. Спланхноптоз.3. Варикозная болезнь и геморрой (оперативное лечение), хроническая венозная недостаточность с трофическими нарушениями.4. Привычные вывихи суставов или вывихи более 2-х суставов.5. Нарушение моторной функции ЖКТ, подтвержденное лабораторными методами исследования (Р-логические, R-скопические).6. Дивертикулы, долихосигма.7. Поливалентная аллергия, тяжелые анафилактические реакции.

Целью нашей работы было углубленное обследование спортсменов, занимающихся кон-

тактными видами спорта (борьба, самбо), попадающих под критерии дисплазии соеди-

нительной ткани, определение степени вовлечения различных соединительно-тканых структур.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами были определены при плановой диспансеризации 6 спортсменов, соответствующих критериям ДСТ, и проведено углубленное обследование этих спортсменов с целью диагностики синдрома дисплазии соединительной ткани (ср. возраст спортсменов $21 \pm 1,7$ лет. В общеклиническое обследование входило: осмотр, антропометрия, определение гипермобильности суставов (синдром гипермобильности верифицировали при наличии не менее 4 баллов по методике Бейтона). У обследуемых спортсменов были выявлены проявления дисплазии соединительной ткани:

- со стороны опорно-двигательного аппарата: сколиотическая осанка и сколиоз у 3 человек, синдром гипермобильности суставов у 2 человек от общего количества обследованных.

- со стороны нервной системы выявлено: вестибулярные расстройства у 2 человек, проявления вегетативной дисфункции у 3 спортсменов, также трое спортсменов предъявляли жалобы на боли в нижней части спины.

- со стороны сердечнососудистой системы: пролапс митрального клапана 1 степени с регургитацией у 2 человек (по данным УЗД).

- диагноз астигматизм выставлен окулистом 1 спортсмену.

По данным обследования синдром дисплазии соединительной ткани верифицирован у 2 спортсменов. Для верификации диагноза учитывалось наличие не менее 4 баллов по методике Бейтона, также патологические изменения со стороны нервной системы, зрения, опорно-двигательного аппарата и сердечнососудистой системы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка необходимости проведения терапевтических мероприятий в значительной мере определяется тем, с какой из клинических форм ДСТ мы имеем дело. Проблема лечения различных клинических форм чрезвычайно сложна и требует учета клинических проявлений, предполагает использование комплексного подхода лечения. К немедикаментозным методам следует отнести психологическую поддержку, индивидуализацию режима дня, лечебную физкультуру, физиотерапию и массаж. Важна и диетотерапия, учитывающая повышенную потребность пациента в белках, незаменимых аминокислотах и микроэлементах. К медикаментозным методам следует отнести

препараты, позволяющие стимулировать коллагенообразование. Это прежде всего аскорбиновая кислота, препараты мукополисахаридной природы (хондроитинсульфат), витамины группы В (В1, В2, В3, В6) и микроэлементы (медь, цинк, магний). Специального обсуждения заслуживает терапия препаратами, содержащими магний, поскольку этот микроэлемент входит в состав более 300 ферментов, участвует во внутри- и внеклеточном созревании коллагена и других структурных элементов СТ. Важно отметить и то обстоятельство, что дефицит ионов магния чрезвычайно распространен (И.М. Воронцов, 2004), что способствует развитию ДСТ. В медикаментозной терапии ДСТ важное место занимает лечение вегетативной дисфункции, что делает бета-адреноблокаторы препаратами выбора при лечении таких состояний. Для стабилизации синтеза коллагена и других компонентов соединительной ткани, стимуляции метаболических и коррекции биоэнергетических процессов могут использоваться медикаменты в следующих рекомендациях [3, 4]:

1-й курс: Магнерот по 2 таблетки 3 раза в день в течение 1 недели, далее — 2-3 таблетки в сутки до 4 месяцев; аскорбиновая кислота (при отсутствии оксалатурии и семейного анамнеза мочекаменной болезни) до 0,6 г в день — 4 недели; Милдронат 5 мл раствора в/в на аутокрови № 10, далее — по 250 мг 2 раза в день 12 дней; затем Актовегин 80-200 мг в/в капельно № 10, затем по 200 мг 3 раза в день внутрь перед едой 4 недели.

2-й курс: Цинкит по 1 таблетке 2 раза в день 2-4 месяца; Рибоксин 10 мл 2% раствора в/в № 10, затем по 1 таблетке 3 раза в день 2 месяца.

3-й курс: сульфат меди 1% раствор, 10 капель на прием 3 раза в день, 4 недели; Структурм 500 мг 2 раза в день во время еды 4 месяца; Кальций-сандоз форте 500 мг/сут 1-2 месяца. Мексикор 100 мг в/в капельно на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида №10, затем 0,1г в сутки в 3 приема до 3 месяцев. За счет часто встречаемых неврологических синдромов сосудистого генеза рекомендован ницерголин. При больших физических нагрузках, у спортсменов с ДСТ и выраженными вегетососудистыми проявлениями, ницеридум Уно принимают внутрь перед едой в виде таблеток по 0,01 г 3 раза в день. Лечение проводят длительно (2-3 месяца и более в зависимости от тяжести заболевания, эффективности лечения и переносимости). Внутримышечно 2-4 мг распределяют на 1-2 введения в день. Внутривенно вводят 4-8 мг в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида. Способы

введения, дозы и время терапии зависят от индивидуальных показателей больного.

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, в силу многообразия мутагенных воздействий, сложности структуры и функции, а также повсеместного присутствия соединительной ткани, диспластические изменения могут носить как распространенный (генерализованный), так и локальный характер. Многообразны и клинические проявления - от изменений психологического профиля личности, вегетативной дисфункции и синдрома хронической усталости до выраженной миопии, аномалий развития почек, иммунных расстройств и аномалий развития клапанного аппарата сердца, клапанных пролапсов и регургитации, требуют своевременной диагностики. Результаты нашего исследования показали, что наиболее часто встречающимися проявлениями системной дисплазии соединительной ткани у спортсменов являются сколиозы, синдром

гипермобильности суставов и проявление вегетативной дисфункции в различных её проявлениях. Спортсмены, у которых диагностирована соединительно-тканная дисплазия, нуждаются в дополнительных текущих медицинских осмотрах в течение игрового сезона, коррекции тренировочного режима и дополнительных курсах метаболической терапии.

2. Полиморфизм клинической симптоматики, распространенность, выраженность поражения тех или иных органов и систем определяются неоднородностью изменений различных компонентов соединительной ткани, то есть разным ее биохимическим дефектом. Выяснение сути последних является важным для совершенствования диагностики и разработки саногенетической терапии различных форм несостоятельности соединительно-тканых структур, которая, к сожалению, до настоящего времени фактически отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гунський Ю.І. Біологічна хімія / Ю.І. Гунський. — К., Тернопіль: Укрмедкнига, 2000.— 507с.
2. Диагностика дисплазии соединительной ткани с использованием биомаркеров / Л.С. Эврт, С.В. Бороздун, Е.И. Боброва / J. Siberian Federal University.- 2009. — №4. — С. 385-390.
3. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, В.П. Конев [и др.] // Лечащий врач. — 2008.- №2.-С. 113-119.
4. Евтушенко С.К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение): руководство для врачей / С.К. Евтушенко, Е.В. Лисовский, О.С. Евтушенко. — М.: Издат. А.Ю. Заславский, 2009. — С. 85-95.
5. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. — СПб.: Политекс, 2000. — 115 с.
6. Земцовский Э.В. Спортивная кардиология / Э.В. Земцовский. - СПб.: Гиппократ, 1995.- 448с.
7. Качурина Т.И. Наследственные коллагенопатии. Клиника, диагностика, лечение, диспансеризация / Т.И. Качурина. — СПб.: Невский диалект, 2000. — 270с.
8. Омельченко Л.И. Дисплазия соединительной ткани у детей / Л.И. Омельченко, В.Б. Николаенко // Doctor. —2004. — №1. — С. 44-47.



УДК 616.31:616.441-006.5-053.2

*І.В. Ковач**,
*Л.М. Воляк***

ХАРАКТЕРИСТИКА СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ, ЩО ХВОРІЮТЬ НА ЕНДЕМІЧНИЙ ЗОБ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра дитячої стоматології*
Івано-Франківський національний медичний університет
кафедра дитячої стоматології***

Ключові слова: діти, карієс, гіпоплазія, ендемічний зоб
Key words: children, caries, hypoplasia, endemic goiter

Резюме. В статті приведені дані про поширеність і клінічних проявах стоматологічних захворювань у дітей, страждаючих ендемічним зобом: найбільша поширеність стоматологічної патології установлена у дітей, проживаючих в горній місцевості (38,83%), а найменша – в передгорній (28,25%) і рівнинній – 15,2%. У 48,72% дітей на фоні ендемічного зоба установлена

системная гипоплазия эмали, а у 26,48% детей поражение твердых тканей наблюдается в виде сочетанной патологии системной гипоплазии и кариеса зубов. Множественный кариес зубов установлен в 7,13% случаев. Определена прямая корреляционная связь между возникновением и развитием стоматологических заболеваний и степенью дефицита йода в местностях постоянного проживания обследованных детей, страдающих эндемическим зобом.

Summary. *In the article facts about prevalence and clinical manifestations of stomatologic diseases in children suffering from endemic goiter are given: the greatest prevalence of a stomatologic pathology is established in children living in mountain district (38,83 %), and the least – in foothill (28,25 %) and flat – 15,2 %. In 48,72 % of children against endemic goiter, systemic hypoplasia of enamel is established and in 26,48 % of children lesion of hard tissues is observed in the form of a combined pathology of systemic hypoplasia and dental caries. Multiple caries of teeth is established in 7,13 % of cases. Direct correlation link between occurrence and development of stomatologic diseases and degree of iodine deficiency in districts of constant residence of the surveyed children suffering from endemic goiter is defined.*

Доведено, що в йододефіцитних регіонах існує значна поширеність захворювань ендокринної системи, і особливо патології щитоподібної залози [6,8,9]. Саме на тлі ендемічного зобу існують суттєві труднощі та виникають відповідні поломки при формуванні твердих тканин зубів у період антенатального та постнатального розвитку дитини [10]. Західні області України традиційно неблагополучні за частотою порушень функціональної активності щитоподібної залози, і поширеність вузлового зобу в цьому регіоні в рази перевищує аналогічні стани в інших регіонах країни [5]. Згідно з дослідженнями фізичного та розумового стану дітей, які проживають у йододефіцитному регіоні [2], спостерігається патологічний стан майже усіх внутрішніх органів та систем, особливо тих, що стосуються стоматологічного здоров'я [7]. Адже тверді тканини зубів, кісткові структури пародонту та щелеп через поломки білкового матриксу та ускладненої мінералізації призводять до виникнення основних стоматологічних захворювань та деформації прикусу в більш частих випадках та більш значному ступені клінічних проявів [3]. Серед стоматологічних захворювань значне місце посідає системна гіпоплазія емалі зубів зі своїми анатомічними, функціональними та естетичними проблемами [1].

Анатомо-фізіологічні особливості дітей, які хворіють на ендемічний зоб, диктують необхідність вивчення клінічних проявів стоматологічних захворювань з метою пошуку специфічних патогенетичних лікувально-профілактичних засобів у цій групі дітей [4].

Тому метою нашого дослідження стало вивчення розповсюдженості та клінічних проявів стоматологічних захворювань у дітей, які хворіють на ендемічний зоб.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

З метою оцінки патологічного стану твердих тканин зубів обстежено 331 особу у віці від 6 до 15 років, які проживали з народження в Прикарпатській області. Райони області умовно розділені на гірську, передгірську та долину територію, які мали за даними обласної санепідемстанції різний рівень йоду в питній воді.

Із всього загалу обстежених 212 осіб (64,1%) страждали на ендемічний зоб. За висновком лікарів – ендокринологів перший ступінь зобу виявлено у 118 осіб (56%), другий – у 68 осіб (31%) і третій ступінь – у 26 дітей (13%). У обстежених дітей 6-18-річного віку, окрім явних ознак патології щитоподібної залози ендемічного характеру на тлі дефіциту йоду в продуктах споживання, відмічена значна частота уражень нирок (нефропатія, хронічний пієлонефрит) – близько 43% випадків, системи травлення (дискінезія жовчовивідних шляхів, хронічний гепатохолестит, хронічний гастрит), центральної нервової системи (цереброастенічний синдром, неврастенія і неврози) та хронічні захворювання ЛОР-органів (хронічний тонзиліт) по 25-26% випадків на кожну систему. Крім того, у 10-13% обстежених відзначались патологічні зміни в серцево-судинній системі (вегето-судинна дистонія, ревматизм) та ураження шкірних покривів (атопічний дерматит).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Постійний дефіцит йоду в ендемічному регіоні в період антенатального та раннього постнатального розвитку дитячого організму негативним чином впливає на одонтогенез і дуже чутливі до такого явища тверді тканини зубів на стадії їх формування. За даними епідеміологічного дослідження, найбільш вразливим до некаріозних ушкоджень твердих тканин зубів

став 9-12 річний (19%) та 13-15-річний вік (39,2%), що відображено в таблиці 1. Аналізуючи отримані дані цієї таблиці, можна стверджувати, що серед клінічних форм системної гіоплазії емалі зубів у дітей, що хворіють на

ендемичний зоб, встановлена плямиста або крейдоподібно-крапчаста форми у 43% хворих, у 24% дітей – борозниста та штрихова і лише у 8% – найтяжче ураження твердих тканин у вигляді деструктивної форми.

Таблиця 1

Розповсюдженість системної гіоплазії емалі зубів у дітей Прикарпаття у віковому аспекті (%)

Вік (у роках)	Системна гіоплазія емалі зубів (%)	Клінічні форми системної гіоплазії емалі зубів(%)		
		плямиста, меловидно-крапчаста (1-й ступінь тяжкості)	борозниста, штрихова (2-й ступінь тяжкості)	деструктивна (3-й ступінь тяжкості)
6-8 (n=127)	17	12	5	-
9-12 (n=116)	19	8,8	7	3,2
13-15 (n=88)	39,2	22,2	12	5
Всього (n=331)	75,20	43	24	8,2

Такий факт підтверджує думку про те, що дефіцит йоду шкідливий протягом всього терміна формування структури білкового матриксу й мінералізації емалі зубів та потребує активного запобіжного та коригуючого втручання з боку лікарів ендокринологів і стоматологів.

До речі, аналіз частоти виникнення ендемічного зобу та стоматологічних захворювань, а саме – карієсу та некаріозних уражень твердих тканин зубів, залежно від місця проживання відносно території гір, довів, що найбільша роз-

повсюдженість стоматологічної патології встановлена у дітей, які мешкали в гірській місцевості (38,83%), а найменша – в передгірській (28,25%) та рівнинній – 15,2 % (табл. 2). Крім того, у 48,72% дітей на тлі ендемічного зобу встановлено системну гіоплазію емалі зубів. При цьому у 26,48% дітей ураження твердих тканин спостерігається у вигляді сполученої патології системної гіоплазії емалі та карієсу зубів, а множинний карієс встановлено в 7,13% випадків.

Таблиця 2

Результати епідеміологічного обстеження дітей Прикарпаття (%)

Географічні зони	Кількість дітей із зобом (%)	Частота остеопеній (%)	Стоматологічні захворювання		
			системна гіоплазія емалі зубів (%)	системна гіоплазія емалі зубів + множинний карієс(%)	множинний карієс (%)
Рівнина (n=137)	9,48	4,33	6,73	5,24	3,28
Передгірська (n=123)	24,27	11,82	19,15	7,49	1,61
Гірська (n=71)	30,39	13,16	22,84	13,75	2,24
Всього (n=331)	64,14	29,31	48,72	26,48	7,13

Отримані дані ще раз підкреслюють відповідну напругу в обмінних процесах дитячого організму залежно від рівня дефіциту йоду, що менше всього спостерігається в рівнинній місцевості.

Однак на ґрунті обстеження ендемічної території не вдалось довести чіткого прямого корелятивного зв'язку між ступенем ендемічного зобу (I, II, III за висновками ендокринологів) та ступенем вираженості гіоплазії емалі зубів (легкий –

плямиста форма; середній – борозниста форма, та тяжкий – деструктивна форма). Якщо й переважав легкий (60%) та середній (33%) ступінь уражень емалі дисплазією, то він був у більшості випадків при I й II ступені зобу.

Можна розцінити таке явище як відповідну реакцію пошкоджених структур емалі зубів на напругу в системах і органах дитини в період розвитку організму через дефіцит йоду в продуктах споживання (табл. 3).

Залежність клінічних проявів системної гіпоплазії емалі зубів залежно від ступеня тяжкості зобу у дітей Прикарпаття

Географічні зони	Захворюваність зобом різного ступеня тяжкості (%)			Клінічні форми системної гіпоплазії емалі зубів (%)		
	1-а ступінь тяжкості	2-а ступінь тяжкості	3-а ступінь тяжкості	плямиста, крейдо-крапчата	борозниста, штрихова	деструктивна
Рівнина (n=74)	47	8	-	49	9	-
Передгірська (n=73)	9	11	5	11	12	2
Гірська (n=65)	-	12	8	-	12	5
Всього (n=212)	56	31	13	60	33	7

ПІДСУМОК

Таким чином, отримані шляхом епідеміологічного дослідження результати зі всією очевидністю підтверджують дані про досить чіткий зв'язок виникнення і розвитку стоматологічних захворювань, а саме карієсу та некаріозних ушкоджень твердих тканин зубів, зі ступенем дефіциту йоду в місцевостях постійного прожи-

вання обстежених дітей, хворих на ендемічний зоб. Це ще раз підкреслює необхідність наукового підходу до вирішення проблеми профілактики й лікування стоматологічної патології у такого контингенту дітей на ґрунті сучасних уявлень про природу дисплазії зубів з обґрунтованою корекцією етіотропного та патогенетичного спрямування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Безвушко Е.В. Стан твердих тканин зубів у дітей / Е.В. Безвушко // Укр. стомат. альманах. – 2008. – №1. – С.34-36.
2. Воронич–Семченко Н.М. Аналіз розумового розвитку школярів / Н.М. Воронич–Семченко // Галицький лікарський вісник. – 2007/ – Т. 14, №4. – С.33-37.
3. Казакова Р.В. Співвідношення та вплив чинників довкілля на розвиток і перебіг стоматологічних захворювань у дітей / Р.В. Казакова, Н.І. Кольцова, М.В. Білищук // Новини стоматології. – 1998. – №3. – С.48-50.
4. Калашникова С.Н. Анатомо-морфологические возрастные особенности щитовидной железы человека / С.Н. Калашникова // Укр. мед. альманах. – 2003. – Т.6, №4. – С.64-66.
5. Розповсюдженість і захворюваність на ендемічний дифузний та вузлуватий зоб / Миронюк Н.І. [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т. 10, №1. – С.70-72.
6. Стан здоров'я дітей йододефіцитного гірського регіону Прикарпаття / Н.М. Воронич-Семченко, В.І. Боцюрко, В.М. Гаврилюк, І.В. Тимків // Галицький лікарський вісник. – 2007. – Т. 14, №1. – С.27-28.
7. Сучасні принципи та особливості лікув. тактики і лікування хвороб щитоподібної залози / Д. Шідловський [та ін.] // Вісник наук. досліджень. – 2001. – № 4. – С.42-43.
8. Тареопатії в карпатському регіоні / І.Й. Сидорчук, П.М. Лящук, Н.В. Пашковська [та ін.] // Буковин. мед. вісник. – 2008. – Т. 12, №2. – С 115-116.
9. Частота зоба та йодної недостатності / М.Д. Тронько [та ін.] // Ендокринологія. – 2002. – Т.7, №2. – С.154-161.
10. Яцкевич Е.Е. Фактори ризику системної гіпоплазії емалі / Е.Е. Яцкевич, Г.Г. Осокіна // Стоматологія для всіх. – 2005. – №4. – С.17-20.



УДК 616.716.4-001.5-089.22

*О.А. Комок,
Н.Г. Ідашкіна,
Д.Ю. Терешков*

ВИКОРИСТАННЯ НОВИХ ДРОТЯНИХ ШИН ПРИ ЛІКУВАННІ ДВОБІЧНИХ ПЕРЕЛОМІВ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ У КОМБІНАЦІЇ З ОСТЕОСИНТЕЗОМ

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»
кафедра хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології
(зав. – д.мед.н., доц. О.О. Гудар'ян)*

Ключові слова: *нижня щелепа, фрагменти, двобічний перелом, репозиція, шини*
Key words: *mandible, fragments, bilateral fracture, reposition, splints*

Резюме. *Приведен анализ эффективности существующих методик лечения двусторонних переломов в области угла нижней челюсти и в пределах зубного ряда. Выявлены недостатки хирургических способов фиксации отломков и существующих методик ортопедической репозиции и иммобилизации. На основании собственных исследований предложена методика лечения двусторонних переломов указанной локализации, ограничивающая применение остеосинтеза при лечении данных травм за счет использования новой проволочной шины с пружинным корригирующим элементом в области перелома в пределах зубного ряда. Показаны преимущества предлагаемой шины, обеспечивающей более качественную управляемую репозицию и лабильную фиксацию отломков, перед другими общепринятыми способами жесткой иммобилизации проволочными и ленточными шинами. Описан алгоритм лечения двусторонних переломов в пределах зубного ряда и в области угла нижней челюсти, которое сочетает минимальную травматичность и точную репозицию фрагментов кости. Приведены результаты внедрения данной методики в клиническую практику челюстно-лицевой травматологии.*

Summary. *Effectiveness of existing methods of treatment of bilateral fractures of the mandibular angle and within the dentition is analysed. Disadvantages of surgical fixation of bone fragments and the existing methods of orthopedic reposition and immobilization are identified. On the basis of our research we suggested method of treatment of bilateral fractures of the specified localization limiting osteosynthesis use in the treatment of such traumas by applying new wire anchor splints with a modifying spring element to cure the fracture within the dentition. The advantages of the proposed wire anchor splints, which provide better controlled reposition and labile fixation of fragments over other conventional methods of stiff immobilization by wire and ribbon splints are described. The algorithm of bilateral fractures treatment within the dentition and in the angle of the mandible, which combines minimal invasiveness and accurate reposition of bone fragments is presented. The results of this technique applying into clinical practice of maxillofacial traumatology are shown.*

Переломи нижньої щелепи за даними різних авторів становлять від 74 до 95% від загальної кількості травм обличчя [6, 13, 14]. При цьому 38,7% випадків – це подвійні та двобічні переломи нижньої щелепи, з них 34,6% – переломи в ділянці кута й ментального відділу щелепи, 15,7% – в області кута й тіла нижньої щелепи [13]. Слід зауважити, що ці постраждалі – найбільш працездатна група населення – 18-45 років. Однак на сьогоднішній день не існує єдиного алгоритму надання допомоги хворим з двобічними та подвійними переломами нижньої щелепи в межах зубного ряду та поза ним.

Існуючі методи лікування переломів нижньої щелепи, незважаючи на постійний розвиток і вдосконалення підходів та методик надання допомоги постраждалим, не дозволяють повністю провести адекватну та якісну репозицію і фіксацію відламків [16].

Для лікування двобічних переломів нижньої щелепи в області кута та в межах зубного ряду використання лише ортопедичного методу лікування можливо тільки в разі відсутності зміщення відламків на беззубій ділянці щелепи або при їх незначному зміщенні. Однак у більшості випадків спостерігається суттєве зміщення фраг-

ментів кістки – у 64,6% хворих [5]. Хірургічні методи репозиції та іммобілізації відламків, тобто остеосинтез, дозволяють провести якісне зіставлення та скріплення фрагментів нижньої щелепи, але вимагають широкого відшарування м'яких тканин. Ця додаткова травма впливає на подальші репаративні процеси в кістці, порушуючи мікроциркуляцію та живлення. За даними

різних літературних джерел, кількість ускладнень після остеосинтезу сягає до 36% [15, 5]. У той же час існує думка, що при значних зсувах відламків необхідно використовувати остеосинтез у поєднанні з додатковою міжщелепною фіксацією [17]. Але при цьому знову має відбуватися широке скелетування нижньої щелепи та велика травма м'яких тканин (рис. 1) [19].



Рис. 1. На рентгенограмі хворого з двобічним переломом нижньої щелепи визначаються металеві мініпластини як фіксуючі елементи відламків нижньої щелепи у поєднанні з двощелепним шинуванням (за даними Y. Schreier)

Зменшити негативні наслідки остеосинтезу при лікуванні двобічних та подвійних переломів нижньої щелепи можливо за рахунок відмови від хірургічного скріплення фрагментів хоча б у ділянці перелому в межах зубного ряду та використання замість цього ортопедичного методу лікування, тобто комбінувати однобічний остеосинтез з назубним шинуванням.

Враховуючи недоліки фіксації жорсткими шинуючими пристроями [2, 18] та неможливість якісної мануальної репозиції фрагментів нижньощелепної кістки при використанні дротяних та стрічкових шин [7], на кафедрі хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології ДЗ ДМА України розроблена нова дротяна шина з коригуючим пружним елементом і методика її клінічного застосування, яка дає можливість управляти положенням відламків нижньої щелепи за допомогою еластичних тяг (Патенти України на корисну модель № 33699 і 33700, Патент України на винахід № 86716 та № 89837). Ця шина дозволяє зміщувати відламки незалежно один від одного на етапах репозиції, яку здійснюють шляхом зміни напрямків дії резинових тяг протягом перших 7 днів лікування, що дає

можливість домогтись правильного зіставлення відламків у 3 площинах. Завдяки лабільному скріпленню фрагментів репаративний остеогенез проходить за менший термін [9].

Мета досліджень – оптимізувати якість репозиції фрагментів нижньощелепної кістки при використанні дротяних і стрічкових шин з урахуванням недоліків жорсткої фіксації та провести клінічне апробування методу лікування двобічних та подвійних переломів нижньої щелепи накістковим остеосинтезом титановими мініпластинами в ділянці кута нижньої щелепи та новою дротяною назубною шиною з пружним коригуючим елементом для фіксації відламків у межах зубного ряду.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

На базі відділення щелепно-лицевої хірургії обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова нами надана допомога 7 хворим з двобічними та подвійними переломами нижньої щелепи в межах зубного ряду та в ділянці кута щелепи. Всі постраждалі госпіталізовані у відділення на 1–4 добу після отримання травми. Всім травмованим проводили повне клінічне обстеження загально-

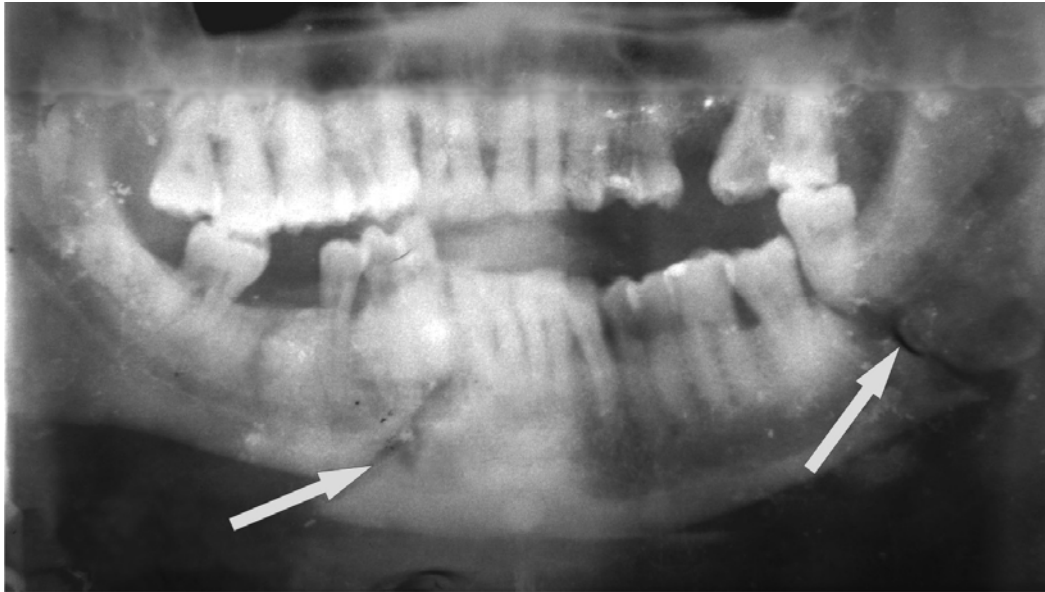


Рис. 5. Рентгенограма хворого Н., 41 рік. Діагноз: Двобічний перелом нижньої щелепи в ділянці 43, 44 зубів та в ділянці кута щелепи ліворуч. До лікування. Відзначається зміщення центрального фрагменту донизу до 10 мм

У день госпіталізації виконано двощелепне шинування дротяними шинами з пружним коригуючим елементом та видалення 38 зуба (рис. 6). На 2-гу добу проведена операція накісткового остеосинтезу в ділянці кута нижньої щелепи ліворуч титановими мініпластинами. Протягом

перших 7 днів проводили керовану репозицію шляхом поступової зміни напрямку резинової тяги до отримання задовільного зіставлення фрагментів (рис. 7). Контроль якості керованої репозиції проводили за даними оклюдограм до та після зіставлення відламків (рис. 8).

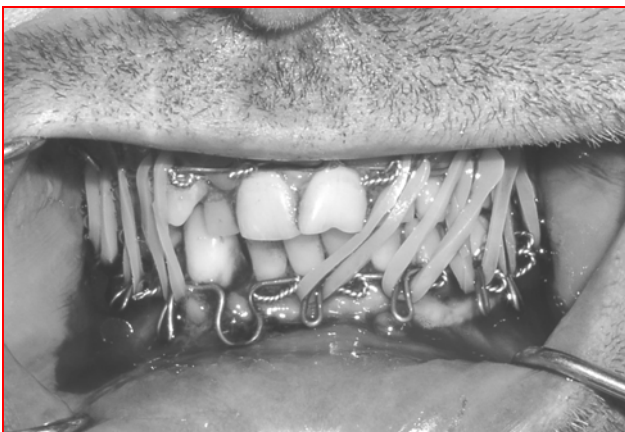


Рис. 6. Фото прикусу хворого Н., 41 рік, після накладення шини



Рис. 7. Рентгенограма того ж хворого на етапі репозиції відламків

У результаті проведеного лікування отримали точне зіставлення відламків і в ділянці кута нижньої щелепи, і в ділянці перелому в межах

зубного ряду (рис. 9). Прикус за даними оклюдограм відновлений задовільно.

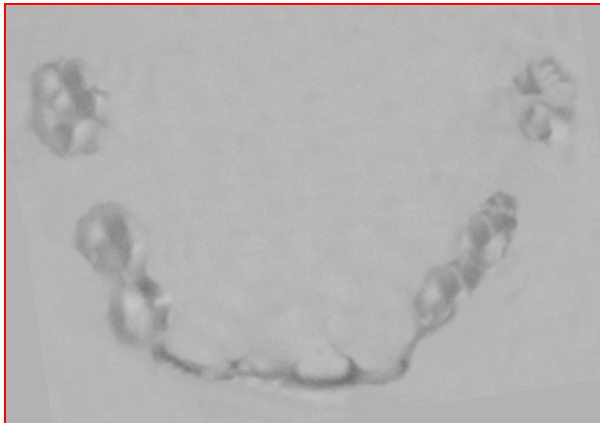


Рис. 8. Оклюдограма хворого Н., 41 рік, після проведеного лікування. Повне відновлення прикусу



Рис. 9. Рентгенограма хворого Н., 41 рік, по закінченні репозиції відламків. Відламки точно зіставлені в ділянці кута щелепи та в ділянці перелому в межах зубного ряду

ПІДСУМОК

Ми рекомендуємо обмеження використання остеосинтезу, як травматичного методу лікування подвійних та двобічних переломів нижньої щелепи, за рахунок його заміни назубним шинуванням новою дротяною двощелепною шиною з

пружним коригуючим елементом у ділянці перелому в межах зубного ряду, що покращує якість репозиції уламків, скорочує перебування хворого у стаціонарі в середньому на 3 дні, зменшує витрати на лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Безруков С.Г. Оценка влияния дренирования послеоперационных ран мягких тканей челюстно-лицевой области на показатели локальной термометрии и реографии / С.Г. Безруков, Р.Ю. Зайтова // Вісник стоматології. – 2009. – № 1. – С. 64–69.
2. Бэц Г.В. К вопросу о жесткости внешней фиксации костных отломков на формирование и перестройку регенерата (концептуальная модель) / Г.В. Бэц, С.А. Островерх, В.Г. Бэц // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2001. – №4. – С. 91-92.
3. Воловар О.С. Сучасні методи діагностики та лікування гіпертрофії власних жувальних м'язів // Вісник стоматології. – 2010. – № 3. – С. 35–39.
4. Діагностичні прийоми у хірургічній стоматології: практ. посіб. / О.Є. Малевич, Ю.Л. Матросов, В.І. Марикуца [та ін.]. – Дніпропетровськ, 2007. – 126 с.
5. Инфраструктура, предпосылки возникновения, лечение осложненных травм челюстно-лицевой области / И.Н. Матрос-Таранец, Ю.А. Никаноров, А.И. Альваамлех [и др.] // Вісник стоматології. – 2003. – №1. – С. 98-103.
6. Матрос-Таранец І.М. Травматичні пошкодження щелепно-лицевої ділянки: інфраструктура, закономірності локальних м'язових порушень, лікування : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.22 “Стоматологія” / І.М. Матрос-Таранець. – Полтава, 2001. – 38 с.
7. Недоліки лікування переломів нижньої щелепи при використанні стандартних стрічкових шин / О.Є. Малевич, Н.Г. Ідашкіна, О.А. Комок, В.І. Марикуца // Медичні перспективи. – 2007. – №4. – С. 84-87.
8. Поражение ветвей тройничного нерва после проведения оперативных вмешательств в челюстно-лицевой области, при переломах челюстей и осложнениях эндодонтического лечения / А.А. Тимофеев, Е.П. Весова, Е.В. Горобец [и др.] // Современ. стоматология. – 2003. – № 4. – С. 94–98.
9. Практичне використання нових назубних дротяних шин для лікування переломів нижньої щелепи / О.Є. Малевич, Н.Г. Ідашкіна, Ю.П. Матросов [та ін.] // Асклепій. – 2010. – № 3. – С. 98.
10. Радлинский С. Цифровая фотография и омомиметика / С. Радлинский // Дент Арт. – 2002. – № 4. – С. 30–39.
11. Себов В.И. Особенности местной гемодинамики у больных с переломами нижней челюсти / В.И. Себов // Вісник стоматології. – 2003. – № 1. – С. 45–47.
12. Тимофеев А.А. Объективный тест оценки степени тяжести повреждения нижнего альвеолярного нерва у больных с переломами нижней челюсти / А.А. Тимофеев, В.Л. Леснухин // Современ. стоматология. – 2003. – № 2. – С. 77–80.
13. Чегринцев С.В. Структура пошкоджень щелепно-лицевої ділянки / С.В. Чегринцев, І.М. Готь // Практична медицина. – 1999. – № 7-8. – С. 66-68.

14. Шаргородский А.Г. Травмы мягких тканей и костей лица: руководство для врачей / А.Г. Шаргородский. – М.: ГОЭТАР-МЕД, 2004. – 383 с.
15. Complications of mandibular fractures in an urban teaching center / J. Lamphier, V. Ziccardi, A. Ruvo, M. Janel // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2003. – Vol. 61, N 7. – P. 745-750.
16. Furr A.M. Factors associated with long-term complications after repair of mandibular fractures / A.M. Furr, J.M. Schweinfurth, W.L. May // *Laryngoscope.* – 2006. – Vol. 116, N 3. – P. 427-430.
17. Maloney P.X. A protocol for the management of compound mandibular fractures based on the time from injury to treatment / P.X. Maloney, R.E. Lincoln, C.P. Coyne // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2001. – Vol. 59, N 8. – P. 879-884.
18. Perren Stephan M. Evolution of the internal fixation of long bone fractures the scientific basis of biological internal fixation: choosing a new balance between stability and biology / Stephan M. Perren // *J. Bone Joint Surg.* – 2002. – Vol. 84-B. – P. 1093-1110.
19. Schreier Y. Die Behandlung von Unterkieferfrakturen mit Zugschrauben im Universitätsklinikum Gießen von 1998 bis 2002: Inauguraldissertation zur Erlangung des Grad. Doktors der Zahnmedizin / Y. Schreier.- Gießen, 2006. – S. 158.



УДК 613.9+614.1(477)

**Н.П. Гребняк,
В.И. Азарков,
С.В. Грищенко,
С.А. Щудро,
Л.И. Буряк**

ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ В ГЛОБАЛЬНОМ ИЗМЕРЕНИИ

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»*

Ключевые слова: здоровье, смертность, факторы риска
Key words: health, death rate, risk factors

Резюме. *Сучасний стан здоров'я населення України характеризується вираженими негативними тенденціями. Аналізом співвідношення з Європейськими й світовими даними встановлені національні особливості показників захворюваності й смертності населення та визначені пріоритети охорони здоров'я в глобальному вимірюванні.*

Summary. *The modern state of health of population of Ukraine is characterized by the expressed negative tendencies. The analysis of correlation with European and world data sets national specific features of morbidity indexes and death rate of population, priorities of health protection in the global measuring are defined.*

Наибольшего прогресса в решении любой программы общественного здоровья можно достичь путем обоснования инновационного развития и научного сопровождения, и внедрения инновационных решений с использованием опыта представителей различных стран. Вхождение Украины в международное медицинское поле и современные тенденции развития здравоохранения четко выявили необходимость принципиального изменения критериев оценки состояния здоровья. Соотношение с показателями заболеваемости и смертности на европейском и мировом уровне позволяет выявить национальные особенности состояния здоровья населения и определить приоритеты в глобальном измерении.

В качестве основных критериев оценки результатов деятельности системы здравоохранения ВОЗ рекомендовала следующие основные функциональные цели: улучшение состояния здоровья, обеспечение принципа справедливости при распределении финансовых ресурсов [5,6].

Цель работы – анализ состояния здоровья населения Украины в сравнении с показателями Европейского региона и мира в целом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Использованы международные и отечественные научные источники, материалы ВОЗ, годовые отчеты ЮНЕЙДС. В таблицах представлены оптимальные оценки ВОЗ на основе использования стандартных методов и категорий. Методы: медико-статистический, социально-гигиенический, системного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе смертности установлено, что ее показатели в Украине в сравнении с Европейским регионом и мировыми данными имели различные тенденции (табл.1).

В частности, коэффициент материнской смертности (обусловленный беременностью, отягощенной ею или ее ведением, как в период беременности, так и в течение 42 дней после ее окончания) в Украине был существенно ниже по сравнению с Европейским регионом (в 1,5 раза) и мира в целом (в 2,2 раза). Динамика указанного показателя в стране характеризовалась постепенным снижением с 1997 г и подъемом в 2009-2010 г в связи с эпидемией гриппа. В структуре смертности первые ранговые места занимали экстрагенитальная патология и кровотечения.

Противоположную направленность носила тенденция смертности от конкретных причин. Так, в Украине коэффициент смертности от ВИЧ/СПИД существенно превышал средневропейский (в 3,7 раза) и среднемировой (1,4 раза) уровни. Смертность от туберкулеза среди ВИЧ негативного населения в стране была ниже, чем в мире (в 1,3 раза), но выше, чем в Европейском регионе (в 32 раза). Высокая смертность от ВИЧ/СПИДа в стране связана с наивысшим уровнем его распространенности в Европе (1,6 % среди взрослого населения). В течение 2001-2009 гг. количество заражений на ВИЧ в стране возросло более чем в два раза. Основными источниками и путями распространения ВИЧ являются мужчины с однополыми сексуальными отношениями (распространенность ВИЧ – 10-23%), работники секс-бизнеса (распространен-

ность ВИЧ 13,6-31,0%), гетеросексуальные контакты (обуславливают 42% новых ВИЧ-инфекций), употребители инъекционных нарко-

тиков (распространенность более 30%), а также женщины, живущие со ВИЧ/СПИД (до 45% среди ВИЧ-инфицированных) [4, 11, 12].

Таблица 1

Смертность и заболеваемость от конкретных причин

Показатель	Украина	Европейский регион	Мир в целом
Коэффициент материнской смертности (на 100 тыс. новорожд.)	8	27	400
Коэффициенты смертности (на 100 тыс. насел.):			
– ВИЧ/СПИД	41	11	30
– ТБ среди ВИЧ негативного населения	16	0,5	21
Стандартизованные по возрасту коэффициенты смертности по общим причинам (на 100 тыс. насел.):			
– инфекционные заболевания	61	62	275
– неинфекционные заболевания	881	590	612
– травмы	130	79	93
Распределение потеряных лет жизни по общим причинам (%)			
– инфекционные заболевания	9	12	51
– неинфекционные заболевания	72	70	35
– травмы	19	18	14
Распределение причин смерти среди детей до 5 лет, (%)			
– пневмония	4	14	18
– недоношенность	11	20	12
– родовая асфиксия	7	9	9
– неонатальный сепсис	2	3	8
– врожденные аномалии	28	17	4
– травмы	13	6	3
– др. заболевания	35	37	46

Сверхвысокие уровни смертности от туберкулеза обусловлены его региональными особенностями и высокой заболеваемостью, которая по расчетным данным может составлять 100-105 сл./100 тыс. насел. [2]. Вместе с этим необходимо иметь в виду, что по оценкам экспертов реальное количество больных туберкулезом в Украине почти в 2 раза превышает официальный показатель (700 тыс.). При этом следует отметить высокий удельный вес мультирезистентных форм. В частности, по данным ВОЗ Украина занимает первое место в Европе по количеству больных мультирезистентным туберкулезом и 4-е место в мире по распространенности этих форм среди вновь выявленных больных (16% и более 50% среди повторных случаев). Украина относится к 27 странам мира, в которых сосредоточено 85% всего бремени мультирезистентного туберкулеза. К особенно неблагоприятным тенденциям относится возрастание в течение 2000-

2008 гг. первичной медикаментозной резистентности у детей, до индонида и рифампицина (в 2,6 раза) при комбинации с другими препаратами первого ряда [1]. В целом первичная химиорезистентность возбудителя туберкулеза к основным противотуберкулезным препаратам составляет 25-30%, вторичная – 70%.

Смертность по общим причинам, стандартизованная по возрасту, в Украине и в Европейском регионе носит аналогичный характер: наиболее высокая от неинфекционных заболеваний и травм. Однако, в стране она находилась на более высоком уровне, превышая соответственно в 1,5 раза и 1,6 раза. Украина занимает одно из первых мест среди стран Европы по уровню смертности от болезней системы кровообращения и, в частности, инсультов. При этом мужчины относительно молодого возраста (30-44 года) умирают в 6 раз чаще, чем аналогичного возраста в Европе, т.е. умирают значительно

раньше [8]. Второе место в структуре причин смерти в Украине занимают новообразования (12,5%). Уровень онкологической смертности в стране среди мужчин трудоспособного возраста превышает таковой в развитых странах на 40%, а женщин – на 20%. По прогнозу смертность от новообразований в 2015 г. останется на уровне 195,4 сл./100 тыс. [9]. К региональным особенностям смертности 2005-2009 гг. относятся максимальные ее уровни в городах (преимущественно за счет смертности мужчин) промышленно развитых областей: Луганской, Донецкой, Днепропетровской, Кировоградской [10].

Распределение потерянных лет жизни по общим причинам практически было одинаковым как в Украине, так и в Европейском регионе. Наибольший удельный вес имели неинфекционные заболевания (70-72%) и травмы (18-19%). Показатели смертности в стране от острых заболеваний и травм (МКХ-10 – V01- Y98) в последние 20 лет остаются стабильно высокими и в несколько раз превышают показатели в Европейских странах. Высокий уровень смертности от травм представляет угрозу национальной безопасности. Ежегодные потери в связи с травмами достигают 2,5% валового национального продукта. Принципиальным отличием структуры потерянных лет жизни в мире в целом является доминирующее значение инфекционных заболеваний (51%).

Распределение причин смерти среди детей до 5-летнего возраста носило качественное своеобразие во всех сравниваемых популяциях. В частности, в Украине наибольший удельный вес имели врожденные аномалии (28%), травмы (13%) и недоношенность (11%). В Европейском регионе первые ранговые места занимали недоношенность (20%), врожденные аномалии (17%) и пневмонии (14%). В мире наиболее частыми причинами смерти являлись пневмонии (18%), недоношенность (12%), родовая асфиксия (9%), неонатальный сепсис (8%). Следует также отметить значительную долю других заболеваний как причин смерти, от 35% в Украине до 46% в мире в целом. Установленные закономерности, с одной стороны, характеризуют популяционное здоровье, а с другой – высвечивают приоритеты в организации медицинского обеспечения.

К общим приоритетам охраны здоровья, в частности организации противоэпидемической работы, относится инфекционная заболеваемость. Несмотря на видимое благополучие в этой категории патологии в Украине, страна вносит существенную лепту в объем инфекционной

заболеваемости Европы. Так, почти каждый седьмой случай заболевания краснухой, туберкулезом и столбняком зарегистрирован в нашей стране (13,2-14,6%). Удельный вес страны в мировой заболеваемости свинкой, туберкулезом, коклюшем и краснухой составляет 0,4-1,9%.

О направленности сдвигов в состоянии здоровья свидетельствует динамика показателей в течение 1990-2008 гг. (табл.2). Как из нее следует, коэффициент младенческой смертности более интенсивно снижался в Европейском регионе (в 2,4-2,5 раза) и в мире (в 1,4 раза). В Украине снижение было менее выражено, практически постоянный уровень наблюдался в течение 1990-2000 гг., с последующим незначительным уменьшением. Вследствие этого в Европейском регионе, несмотря на более высокий уровень коэффициента в 1990 г., он стал ниже украинского как среди мужчин, так и среди женщин.

Аналогичный характер носила динамика коэффициента смертности среди детей до 5-ти лет при более высоком его уровне во всех популяциях. Такая динамика обусловила его снижение к 2008 г. до 12-19‰ в Украине, 12-15‰ в Европейском регионе и 65-68‰ в мире.

Качественным своеобразием отличалась динамика коэффициента смертности взрослых в Украине. Так, у мужчин в течение 1990-2008 гг. он увеличился в 1,5 раза, а у женщин в 1,3 раза; в результате чего он достиг соответственно уровня 399‰ и 151‰.

Гендерным особенностям смертности свойственны более высокие уровни коэффициентов смертности у мужчин во всех популяциях по сравнению с женщинами. Особенно значительно гендерные тенденции проявились среди взрослого населения. Так, в 2008 г. смертность среди мужчин в Украине была выше на 248‰, в Европейском регионе на 118‰, в мире на 67‰.

Ожидаемая продолжительность жизни при рождении в динамике 1990-2008 гг. в Европейском регионе и в мире имела как у мужчин, так и у женщин тенденцию к увеличению на 3-4 года, тогда как в Украине она носила негативный характер – уменьшение у мужчин и относительная стабильность у женщин. В результате чего, в 2008 г. ожидаемая продолжительность жизни украинских мужчин при рождении составила 62 г., т.е. ниже среднеевропейских и среднемировых показателей на 9 лет и 4 года, соответственно. Особенностью Украины является то, что к пожилому возрасту большинство населения приобретает целый ряд различных расстройств здоровья, накапливает хронические заболевания и состояния, свойственные более

старшему возрасту (увеличивается биологический возраст). Вследствие чего возрастает объем медико-социальной помощи лицам пожилого возраста, снижается конкурентоспособность

и качество рабочей силы, уменьшается способность к усвоению инновационных технологий.

Таблица 2

Смертность и время болезней в динамике 1990-2008 гг.

Показатель	Мужчины			Женщины		
	1990	2000	2008	1990	2000	2008
<i>Украина</i>						
Коэффициент младенческой смертности,‰	22	20	16	14	13	11
Коэффициент смертности детей до 5 лет, ‰	26	24	19	16	14	12
Коэффициент смертности взрослых 15-60 лет, ‰	267	377	399	112	136	151
Ожидаемая продолжительность жизни при рождении, л	65	62	62	75	73	74
<i>Европейский регион</i>						
Коэффициент младенческой смертности,‰	30	20	13	24	16	10
Коэффициент смертности детей до 5 лет, ‰	36	24	15	29	19	12
Коэффициент смертности взрослых 15-60 лет, ‰	215	229	208	97	98	90
Ожидаемая продолжительность жизни при рождении, л	68	68	71	75	77	79
<i>Мир в целом</i>						
Коэффициент младенческой смертности,‰	63	55	46	60	52	43
Коэффициент смертности детей до 5 лет, ‰	90	79	68	89	78	65
Коэффициент смертности взрослых 15-60 лет, ‰	246	236	213	173	163	146
Ожидаемая продолжительность жизни при рождении, л	62	64	66	66	68	70

Ожидаемая продолжительность здоровой жизни (HALE) у мужчин Украины также ниже – 55 лет, против 67 лет в Европе и 58 лет в мире. У женщин Украины этот показатель (64 года) был выше, чем в мире (на 3 года), но ниже, чем в Европейском регионе (на 6 лет).

Анализ медико-социальных факторов риска для здоровья указал на значительную их распространенность (табл.3). Так, в Украине антиретровирусной терапией охвачено 82-95% беременных женщин, больных ВИЧ. При этом в течение 1999-2008 гг. количество ВИЧ-инфицированных беременных возросло в 7 раз. Дополнительными факторами риска роста вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции служат отсутствие экспресс-тестов и антиретровирусных препаратов в акушерском стационаре, низкая информированность о путях вертикальной трансмиссии, использование устаревших медицинских технологий (метод монотерапии). На неудовлетворительную борьбу с ВИЧ указывает крайне низкий охват антиретровирусной терапией лиц на поздних стадиях инфицирования (8%).

Негативное влияние на состояние здоровья оказывают вредные привычки [3]. На высокую распространенность вредных привычек указывает значительное потребление алкоголя взрослыми. В год потребляется 8,5 л чистого алкоголя в Украине и 9,5 л в Европейском регионе, что вдвое превышает среднемировой показатель.

Табакокурение продолжает оставаться одной из основных предупреждаемых причин смерти от хронических неинфекционных заболеваний. От болезней, связанных с курением, ежегодно умирает около 8 млн. человек, а в Украине – около 200 тыс. [7]. Между тем, в Украине курит 64,5% взрослых мужчин, что в 1,4 раза больше чем в Европе и в 1,6 раза чем в мире. Распространенность курения среди женщин в Украине и в Европейском регионе практически одинакова (24,1-24,3%). В подростковом возрасте удельный вес курящих лиц довольно высок. Распространенность табакокурения в Украине также существенно выше среднеевропейских и среднемировых показателей, как среди юношей, так и среди девушек.

Медико-соціальні фактори ризику

Показатель	Україна	Європейський регіон	Мир в цілому
Охват антиретровірусної терапії, %			
– вагітні жінки, хворі на ВІС	82 - >95	94(64 - >95)	-
– особи на пізніх стадіях інфікування	8	23	
Пиття алкоголю дорослими >15 років, л чистого алкоголю/г			
	8,5	9,5	4,4
Розповсюдженість куріння серед дорослих – >15 років, %			
♂	64,5	44,6	41,1
♀	24,1	24,3	8,9
Розповсюдженість куріння серед підлітків 13-15 років, %			
♂	29,8	21,5	17,5
♀	22,2	16,6	10,4

Мірова практика свідчить про високу ефективність такого напрямку здоров'я-зберігаючої технології, і к тому ж не вимагає значительних матеріальних витрат, як забезпечення здорового способу життя, складовими частинами якого є медико-біологічні, соціально-економічні і соціально-психологічні параметри.

Формування системи охорони здоров'я в значительній мірі залежить від постійності і достаточності за обсягом фінансування отримати. В сучасний період фінансове забезпечення охорони здоров'я здійснюється за рахунок трьох джерел: державних (податкові надходження), соціальних (цільові внески в громадські фонди медичного страхування) і приватних (особисті засоби фізичних і юридичних осіб) витрат. Загальні витрати на охорону здоров'я в Україні від валового внутрішнього продукту становлять 5,9-6,9% (табл.4), що значительні нижче, ніж в Європейському регіоні (8,4-8,8%) і світі (9,2-9,7%). В сучасний період в більшості економічно розвинених країн збільшення темпів на охорону здоров'я перевищує зростання валового внутрішнього продукту.

Доступність і рівність у отриманні медичної допомоги в значительній мірі залежить від державного фінансування. Загальні державні витрати на охорону здоров'я від загальних державних витрат в країні в

період 2000-2005 років були значительні нижче, ніж в Європейському регіоні і світі (в 1,6-1,7 разів).

За цей період частка державних витрат в країні збільшилася до 57,6% і практично порівнялася з середніми світовими. Однак він по-прежнему був значительні нижче середньоевропейського рівня. В Європі частка держави в загальних витратах на охорону здоров'я становила три чверті.

В 2007 році рівень загальних витрат на охорону здоров'я на одну особу в рік становив в країні 210 доларів США і був нижче середньоевропейського (в 9,6 разів) і середньосвітового (в 3,8 разів). При цьому державні витрати також були нижче відповідно в 12,8 разів і 4,0 разів, т.е. в країні медична допомога в значительній мірі забезпечується безпосередньою оплатою самим клієнтом. Підтвердженням невисокого фінансування системи охорони здоров'я також є дані Всесвітнього банку, в відповідності з якими Україна віднесена до нижнього середнього рівня доходів населення.

Таким чином, в сучасний період все в більшій мірі актуалізується проблема зміцнення здоров'я населення України. Одним з негативних факторів є недостатня адаптованість системи охорони здоров'я до сучасних соціально-політичних і економічних умов.

Расходы на здравоохранение

Показатель	Украина	Европейский регион	Мир в целом
Общие расходы на здравоохранение от валового внутреннего продукта, %			
2000 г	5,9	8,4	9,2
2007 г	6,9	8,8	9,7
Общие государственные расходы на здравоохранение от общих государственных расходов, %			
2000 г	8,4	14,3	14,5
2007 г	9,2	15,3	15,4
Общие государственные расходы на здравоохранение от общих расходов на здравоохранение, %			
2000 г	48,9	75,3	57,9
2007 г	57,6	76,0	59,6
Общие расходы на здравоохранение на душу населения, доллары США			
2000 г	38	931	481
2007	210	2035	802
Государственные расходы на здравоохранение на душу населения, доллары США			
2000 г	19	701	279
2007 г	121	1546	478
Валовой национальный доход на душу населения, международные доллары			
1990 г	5950	11546	4862
2000 г	3170	15193	6940
2008 г	7210	22849	10290

ВЫВОДЫ

1. В последние годы основными причинами смертности в Украине были неинфекционные заболевания и травмы, превышая средневропейские уровни в 1,5-1,6 раза. В стране также существенно выше смертность от ВИЧ/СПИДа и туберкулеза.

2. Ожидаемая продолжительность жизни в Украине, в отличие от Европейского региона, носила негативный характер, вследствие чего у

мужчин она ниже средневропейского уровня на 9 лет и среднемирового уровня на 4 года.

3. Медико-социальными факторами риска для здоровья населения Украины являются недостаточный охват антиретровирусной терапией, высокая распространенность потребления алкоголя и табакокурения, неудовлетворительное финансирование мероприятий по охране здоровья.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балита Т.М. Особливості хіміорезистентного туберкульозу в дітей та підлітків / Т.М. Балита // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2011. – № 1. – С.58-59.

2. Галієнко Л.І. Проблема мультирезистентного туберкульозу в Україні / Л.І. Галієнко // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2011. – № 1. – С.86-87.

3. Гребняк Н.П. Медико-дидактическая оптимизация деятельности студентов / Н.П. Гребняк, В.И. Агарков, С.В. Грищенко. – Хмельницкий, 2011. – 174с.

4. Доклад о глобальной эпидемии СПИДа: 4-й Глобальный доклад / Объединенная программа Орга-

низации Объединенных Наций по Докладу о глобальной эпидемии СПИДа 2004. – Женева: ЮНЭЙДС, 2004. – 237 с.

5. Доклад о состоянии здоровья в мире 2000 г. Системы здравоохранения: улучшение деятельности. – ВОЗ, 2000. – 232 с.

6. Мировая статистика здравоохранения. 2010 г. – ВОЗ, 2011. – 177 с.

7. Москаленко В.Ф. Регіональні аспекти куріння студентів вищих медичних навчальних закладів в Україні / В.Ф. Москаленко, О.В. Грузева, П.С. Король // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2011. – № 1. – С. 165-167.

8. Організація наступності в наданні екстреної медичної допомоги на до госпітальному та ранньому госпітальному етапах / Г.Г.Рошін, М.Д. Близнюк, В.О., Крилюк, Г.Г. Лобода // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2011. – № 1. – С.32-37.

9. Чепелевська Л.А. Смертність населення України від новоутворень: сучасні та прогностичні тенденції, регіональні аспекти / Л.А. Чепелевська, О.М. Орда // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2011. – № 1. – С. 262-263.

10. Чепелевська Л.А. Новітні регіональні тен-

денції смертності населення України / Л.А. Чепелевська, О.М. Орда // Здоров'я нації. – 2011. – № 2. – С. 68-73.

11. ЮНЭЙДС Совместные действия для достижения результатов: Рамочный документ с описанием целей работы ЮНЭЙДС на 2009-2011 годы. Женева, ЮНЭЙДС. <http://www.unaids.ru/files/documents/ru361.pdf>.

12. Якобчук А.В. Развитие эпидемии ВИЛ/СНІДУ у країн із низьким, середнім і високим рівнем доходів / А.В. Якобчук // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2011. – № 1. – С.26-31.



УДК 613.26/.29:614.876(477)

І.М. Хоменко

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ РАДІОАКТИВНО ЧИСТИМИ ПРОДУКТАМИ ХАРЧУВАННЯ В ЗОНАХ АВАРІЙНИХ ВИКИДІВ ЧОРНОБИЛЬСЬКОЇ АЕС

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Ключові слова: радіоактивно забруднені продукти харчування, радіоактивно забруднені території, забезпечення населення радіоактивно чистими продуктами харчування

Key words: radioactively polluted foods, radioactively contaminated territories, radioactively non-polluted foods provision for the inhabitants

Резюме. По результатам социологического опроса жителей радиоактивно загрязненных территорий Волынской области показано, что предусмотренное законодательством для защиты населения от аварийного облучения после Чернобыльской катастрофы обеспечение радиоактивно чистыми продуктами питания в 1986-2011 гг. было недостаточным. Несмотря на имеющуюся потребность, в последние годы оно не проводится. В настоящее время 45,5% жителей не имеют возможности приобретать радиоактивно чистые продукты и в их рационе возросла доля радиоактивно загрязненных грибов и лесных ягод. 84,5% респондентов не владеют информацией об уровнях загрязнения продуктов питания местного производства. 43,7% опрошенных считают, что могли бы сберечь свое здоровье при надлежащем обеспечении их радиоактивно чистыми продуктами. В исследованных местностях имеется потребность в продолжении мер предупреждения внутреннего облучения.

Summary. By the results of public opinion poll of inhabitants of radioactively contaminated territories of Volynska oblast it has shown that radioactively non-polluted foods provision envisaged by the national legislation as for defense of population from accident irradiation after Chernobyl catastrophe in 1986-2011 was not enough. In spite of the existing need, it is not carried out within the last years. At present, 45,5% of inhabitants have no opportunity to buy radioactively non-polluted foods and the part of radioactively polluted mushrooms and berries in their ration has increased. 84,5% respondents are not informed about the level of polluted home-produced foods. 43,7% inhabitants consider their health could be saved in appropriate provision with radioactively non-polluted foods. A necessity to continue preventive measures of internal irradiation in examined areas does exist.

Пріоритетним заходом у системі протирадіаційного захисту населення, що проживає на радіоактивно забруднених внаслідок Чорнобильської катастрофи (ЧК) територіях України, вважалася заміна радіоактивно забруднених продуктів місцевого виробництва завезеними радіоактивно чистими [2,6]. В Україні ці питання вирішувались на законодавчому рівні [8,9,10]. Указом Президента України передбачалося створення системи постачання населених пунктів, які постраждали внаслідок ЧК, радіоактивно чистими продуктами харчування [7]. У роки незалежності забезпечення радіоактивно чистими продуктами здійснювалось за державними програмами. Ще й через 25 років після вибуху реактора застосування цього виду протирадіаційного захисту населення залишається важливим, оскільки мешканці більше ніж 100 населених пунктів Волинської, Рівненської та Житомирської областей продовжують споживати молоко, середня питома активність ^{137}Cs у якому перевищує державний гігієнічний норматив (ГН 6.6.1.1-130-2006) [4]. У населених пунктах Волинської та Рівненської областей рівні радіоактивного забруднення м'яса дрібних фермерських та особистих підсобних господарств також перевищують допустимі [3, 11]. Враховуючи важливість у віддалений після катастрофи період попереджувати опромінення населення вище від допустимих рівнів, питання забезпечення його радіоактивно чистими продуктами харчування продовжують залишатися актуальними.

Метою роботи було оцінити з гігієнічних позицій стан забезпечення населення радіоактивно забруднених територій (РЗТ) радіоактивно чистими продуктами харчування як одного із контрзаходів у системі протирадіаційного захисту в динаміці післяаварійного періоду.

Об'єктом дослідження стали:

- населення зони гарантованого добровільного відселення (далі зона 3) Волинської області.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження базувалося на соціологічному опитуванні населення Волинської області, яке проводилося шляхом анкетування за розробленою нами анкетною. Вона містила 29 питань, що давали можливість оцінити стан забезпечення радіоактивно чистими продуктами харчування населення, яке постраждало внаслідок ЧК.

Опитування проводили серед населення, яке проживає у трьох північних районах Волинської області, що межують із Рівненською, зокрема, Камінь-Каширському, Любешівському та Маневському. Ці райони зазнали найбільшого

радіоактивного забруднення в результаті аварії на ЧАЕС. Опитуваними були особи, яким на момент аварії було від 16 до 55 років. 41,9% із них були особами чоловічої статі, 58,1% - жіночої. 80,9 % на період дослідження проживали на РЗТ усі роки після катастрофи, 16,4% - понад 20 років. Застовували метод стандартизованого опитування. Отримані результати аналізували із застосуванням статистичних та математичних методів із використанням пакетів прикладних комп'ютерних програм SPSS 8.0, EXCEL. Вибіркову сукупність розраховували, виходячи із загальної чисельності населення у зоні 3 [1]. Припустима помилка вибірки становила 5,4%, що є звичайною помилкою надійності.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Узагальнені нами дані результатів дозиметричної паспортизації населених пунктів Волинської області, які зазнали впливу ЧК, та інформації санітарно-епідеміологічної служби свідчать, що в області радіоактивно забрудненими були майже всі основні продукти харчування. У 1994-2004 рр. рівні забруднення молока, м'яса великої рогатої худоби (ВРХ), грибів та ягід значно перевищували допустимі. Тільки з 2007-2008 рр. середній вміст ^{137}Cs у молоці у переважній більшості населених пунктів не перевищував допустимі рівні. Проте у деяких селах Маневського та Любешівського районів ще спостерігались середні значення питомої активності ^{137}Cs у молоці вище від допустимого рівня (100 Бк/л). У с. Галузія у 2007 р. вони сягали 156 Бк/л, у с. Серхів - 154 Бк/л, у 2008 р. - 133 Бк/л та 121 Бк/л, відповідно.

Рівні забруднення грибів та лісових ягід ще залишалися високими у 2008 р. і були в межах 32000 Бк/кг для грибів та 740 Бк/кг - для лісових ягід.

Результати опитування жителів показали, що більшість з них (64,7%) не були поінформовані відразу після аварії на ЧАЕС про те, що харчові продукти були радіоактивно забруднені. 73,2% мешканців також не знали про те, що відразу після аварії заборонялося споживання харчових продуктів місцевого виробництва, а 67,4% - вирощених в особистому підсобному господарстві.

У той же час переважна більшість населення (82,8%) у 1986 р. знали про заборону споживання у харчуванні грибів, а 76,8% - лісових ягід. Незважаючи на це, відразу після аварії 76,2% населення споживали ягоди і 73,3% - гриби. У наступні роки кількість перших зросла до 85,7%, других - до 86,7%. Тобто, усі роки після аварії

раціон харчування мешканців РЗТ Волині включав гриби та лісові ягоди. Це важливо в тому плані, що управляти лісовою компонентою надходження ¹³⁷Cs в організм людини достатньо складно [5].

Тільки 53,6% жителів постраждалих районів відзначають, що відразу після аварії були поінформовані про заборону використовувати у

харчових цілях радіоактивно забруднене молоко та 21,9% - м'ясо. Як видно із рис. 1, незважаючи на заборону, 84,4% населення відразу після аварії споживали забруднене молоко та 67,6% - м'ясо. У наступні роки це співвідношення практично не змінилось і становить 81% для молока та 69,5% для м'яса.

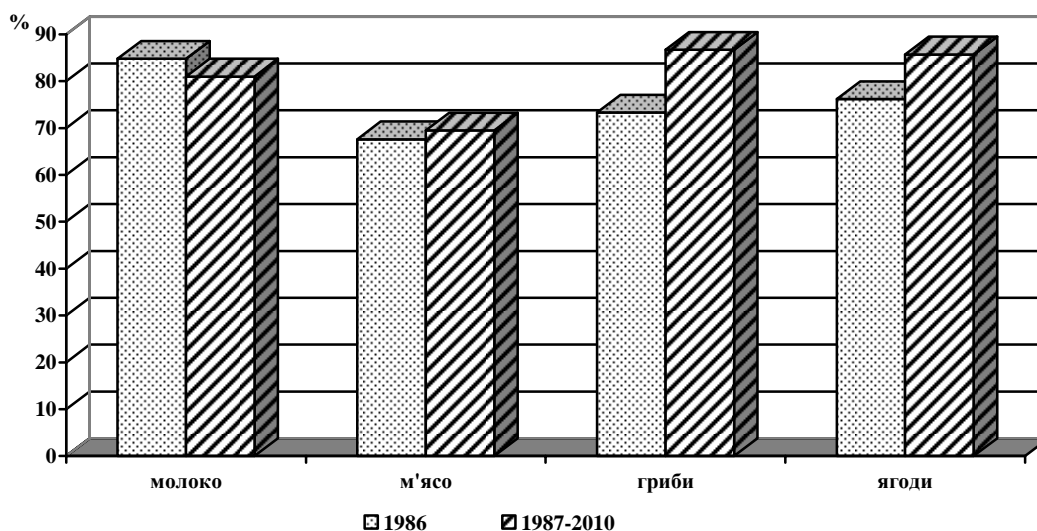


Рис. 1. Питома вага осіб, які споживали радіоактивно забруднені харчові продукти місцевого виробництва у різні періоди після катастрофи, %

Більшість респондентів РЗТ (60,3%) відзначають, що інформацію про заборону споживання місцевих продуктів харчування отримували з газет. Другим за обсягом джерелом (24%) інформації було місцеве радіо. Тільки 11,7% населення мали інформацію від сільських рад і 5,3% отримало попередження особисто.

57,9% опитаних відзначили, що у 1986-1990 рр. забезпечення чистими продуктами практично не здійснювалось. Відразу після аварії тільки

5,4% населення мали можливість придбати радіоактивно чисті продукти харчування, 87,9% - не мали такої можливості, а 4,7% - мали лише частково. Після 1991 р. кількість мешканців, які мали можливість придбати чисті продукти харчування, збільшилась до 8,3%, до 35,9% - тих, хто мав таку можливість лише частково, та зменшилась до 51,7% тих, хто не мав такої можливості (табл. 1).

Таблиця 1

Наявність можливості придбання радіоактивно чистих продуктів харчування жителями РЗТ Волинської області у динаміці спостережень, %

Роки	Так	Ні	Повністю	Частково
1986	5,4	87,9	2,0	4,7
1987-1990	6,8	66,4	2,1	24,7
1991-2011	8,3	51,7	4,1	35,9

Шляхи забезпечення чистими продуктами харчування були різноманітні. Тільки 9,9% населення отримували чисті продукти через торгівельну мережу, 2,6% - через сільраду, 17,1% -

індивідуально. Більшість опитаних (57,9%) взагалі не мали можливості у 1986-1990 рр. отримувати радіоактивно чисті продукти харчування.

Отримані дані свідчать, що реальний стан забезпечення населення РЗТ Волинської області радіоактивно чистими продуктами харчування, яке було передбачене національним законодавством як державний захід у заходах протирадіаційного захисту, у 1986 – 2008 рр. не можна вважати задовільним. В останні роки забезпечення чистими продуктами як захід на загальнодержавному рівні в системі протирадіаційного захисту призупинено. За результатами опитування у 2011 р., на питання "Де Ви отримуєте радіоактивно чисті продукти харчування, які споживаєте зараз?", 45,5% респондентів відпо-

віли "не отримую" і тільки 18,2% - отримую в торгівельній мережі. 36,4% отримують чисті харчові продукти у власному приватному господарстві.

Як свідчать дані рис. 2, більшість опитаних респондентів використовує різноманітні способи кулінарної обробки харчових продуктів для зниження рівнів їх радіоактивного забруднення. Лише 4,4% опитаних не застосовували їх. Найбільш радикальними способами більшість населення визнає миття овочів і фруктів та очищення овочів від шкірки.

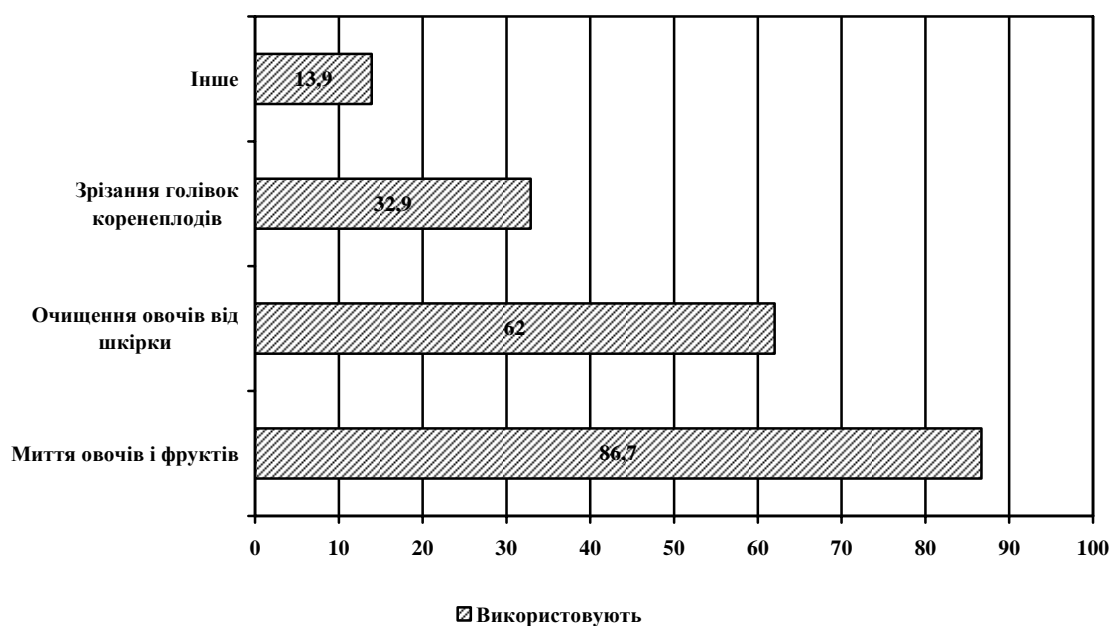


Рис. 2. Види та обсяги застосовуваних населенням РЗТ способів кулінарної обробки харчових продуктів, %

Із поліпшенням радіоекологічної ситуації погіршується забезпечення мешканців забруднених територій інформацією щодо рівнів радіоактивного забруднення харчових продуктів. Більшість опитаних (84,5%) взагалі не володіють інформацією щодо рівнів забруднення продуктів місцевого виробництва, 80,7% - продуктів, отриманих у особистих господарствах, 79% - заборонених для вживання продуктів та 79,9% - рекомендованих для використання харчових продуктів.

У дослідженні також вивчали стан здоров'я за результатами самооцінки його жителями РЗТ. Результати показали, що хронічні захворювання серцево-судинної системи має 87,9% населення,

причому серед жінок 61,3%, серед чоловіків – 38,7%. Захворювання органів травлення відзначають 69,4% всіх мешканців РЗТ (серед жінок – 62,8%). Захворювання ендокринної системи також превалюють серед жінок – 62% (серед чоловіків – 38%) (рис. 3). Взагалі наявність захворювань ендокринної системи відзначають 64,2% населення РЗТ. У сукупності хронічні захворювання мають 89,5% опитаних. Підвищену хворобливість мають жінки.

Майже половина респондентів вважає, що могли б зберегти своє здоров'я при належному забезпеченні їх радіоактивно чистими завезеними продуктами харчування (43,7%), а 32,3% вважають, що могли б зберегти його частково.

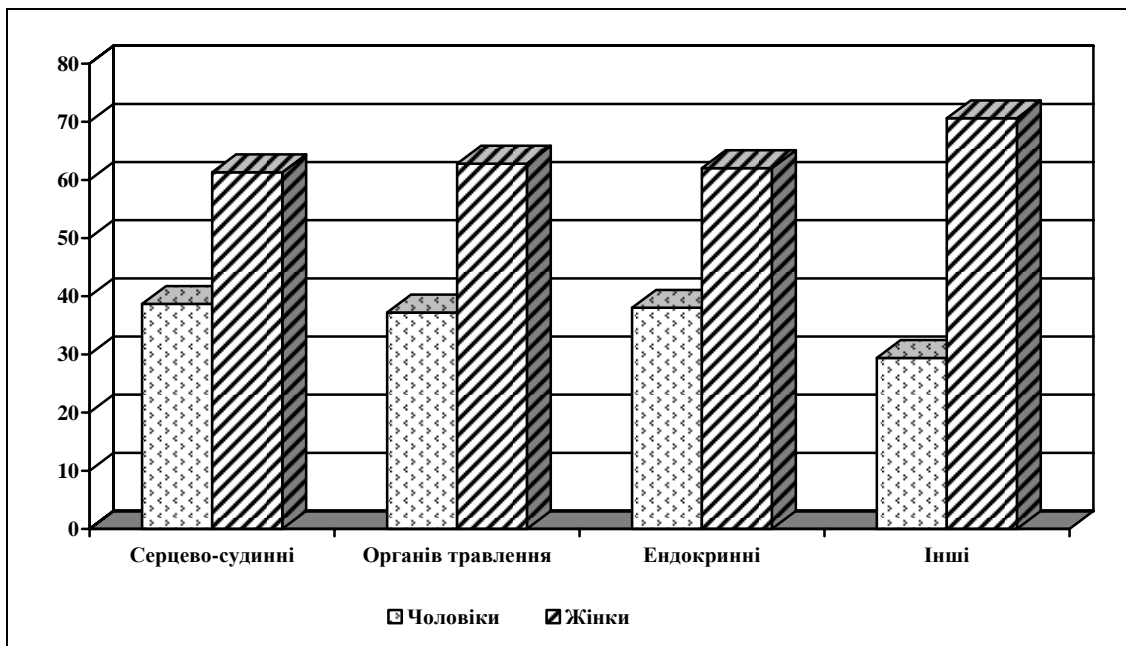


Рис. 3. Структура хронічної захворюваності жителів РЗТ за результатами опитування, %

ВИСНОВКИ

1. Через 25 років після вибуху реактора на ЧАЕС у віддаленій від місця аварії Волинській області утримується радіоактивне забруднення довкілля й продуктів харчування. Основними компонентами, що формують внутрішнє опромінення населення в забруднених місцевостях, були і ще продовжують залишатися продукти місцевого виробництва, у першу чергу, молоко та м'ясо, а також гриби та лісові ягоди.

2. Забезпечення радіоактивно чистими продуктами харчування, яке передбачалось державними програмами, за обсягом, асортиментом та відповідністю до фізіологічних норм харчування, здійснювалось незадовільно й не досягало

зниження доз внутрішнього опромінення мешканців радіоактивно забруднених територій Волині.

3. У системі протирадіаційних заходів захисту жителів радіоактивно забруднених територій у віддалений період необхідне продовження інформування населення щодо рівнів радіоактивного забруднення основних харчових продуктів, способів його зниження, забезпечення радіоактивно чистими продуктами харчування замість забруднених місцевого виробництва, а також застосування необхідних контрзаходів у сільськогосподарському виробництві.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вороненко Ю.В. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / Ю.В. Вороненко, В.Ф. Москаленко. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 677 с.
 2. 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. – 640 с.
 3. 25 років Чорнобильської катастрофи. Безпека майбутнього: Національна доповідь України. – К.: КІМ, 2011. – 356 с.
 4. Допустимі рівні вмісту радіонуклідів ¹³⁷Cs і ⁹⁰Sr у продуктах харчування та питній воді. Гігієнічний норматив ГН 6.6.1.1-130-2006. [Чинний від 2006-05-03]. — К., 2006. – 22 с.
 5. Кашпаров В.А., Проблемы сельскохозяйственной радиологии в Украине на современном этапе /

В.А. Кашпаров, Н.М. Лазарев, С.В. Полищук // Агро-екологічний журнал. – 2005. - № 3. – С. 31-41.
 6. ПРЕС-РЕЛІЗ до 25-х роковин Чорнобильської катастрофи, парламентських слухань «Сучасний стан та актуальні завдання подолання наслідків Чорнобильської катастрофи» / МОЗ України. 14.03.2011. – С. 8.
 7. 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.
 8. 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.

9. 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 Чор-

нобильської катастрофи. – Офіційне видання. - К., 2001. - С. 272-282.

10. 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>

11. Радіологічний стан територій, віднесених до зон радіоактивного забруднення (у розрізі районів) / за заг. ред. В.І. Холоші. – К., 2008. – 55 с.



УДК 614.7:613:312.6(477)

О.В. Добрянська

РОЛЬ ПОВЕДІНКОВИХ ФАКТОРІВ ТА ЧИННИКІВ ДОВКІЛЛЯ У ФОРМУВАННІ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ

*ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва НАМН України»
(зав. лабораторії популяційного здоров'я – д. мед. н. О.В. Бердник)
м. Київ*

Ключові слова: поведінкові формуючі здоров'я фактори, екологічні умови, захворюваність, діти дошкільного віку

Key words: behavioural health forming factors, ecological conditions, morbidity, pre-school age children

Резюме. В последние годы учеными разных стран делается акцент на недооценке населением ценности своего здоровья и нездоровых типах поведения. Поведение, в свою очередь, обуславливает образ жизни человека. В связи с этим, изучение роли разных поведенческих факторов в формировании здоровья детей дошкольного возраста является актуальной задачей. Целью исследования было оценить роль разных факторов в формировании здоровья детей дошкольного возраста. Выявлено, что образ жизни современных дошкольников не способствует сохранению их здоровья, а наоборот, формирует дополнительные факторы риска для здоровья: большинство детей ведут малоподвижный образ жизни; менее 1 – 1,5 часов в день пребывают на свежем воздухе; проводят досуг возле телевизора и видеомонитора; уменьшается возраст первого знакомства с компьютером и увеличивается продолжительность одномоментного пребывания за экраном видеомонитора. Анализ уровней заболеваемости детей показал, что наиболее выраженные негативные изменения в здоровье детей дошкольного возраста наблюдаются в микрорайонах, расположенных возле автомагистралей.

Summary. In the recent years scientists of different countries put stress on underestimation of value of health by population, underline unhealthy types of behavior. Behaviour, in its turn, involves influences on a human life style. Due to this, study of the role of different behavioural factors in formation of health of pre-school age children is an urgent task. The assessment of the role of different factors in the formation of health of pre-school age children was the aim of the study. It was revealed that life style of the contemporary pre-school age children do not promote preservation of their health and, vice versa, forms additional risk factors for health: the majority of children led a sedentary life; less than 1-1,5 hours are at the open air; spend their spare time watching TV and video monitor; age of their first acquaintance with a computer decreases and a period of sitting at the screen of video monitor increases. Analysis of the children's morbidity levels showed that the most expressed negative changes in the health of pre-school age children were observed in the districts located near the highways.

Світова спільнота вже давно зарахувала проблеми, пов'язані зі станом здоров'я людини, до кола глобальних проблем людства, серед яких також фігурують загроза глобальної війни, екологічної катастрофи, наслідки науково-технічної революції техногенного й антропогенного походження тощо [6,8].

ВООЗ визнає, що здоров'я – це „складний феномен глобального значення, який включає комплекс соціальних, економічних, біологічних, медичних аспектів і виступає як об'єкт споживання, вкладання капіталу, індивідуальна і суспільна цінність, явище системного характеру, динамічне, постійно взаємодіюче з навколишнім фізичним і соціальним середовищем” [8].

Розрізняють фізичну, соматичну, психологічну й соціальну складові здоров'я [5]. Всі ці складові тісно пов'язані між собою. Фізичну складову характеризують фізичне здоров'я та фізичний розвиток дитини. Соматична складова представлена медико-демографічними показниками, рівнями захворюваності. Соціальну компоненту характеризують стиль, якість та умови життя людини. Психологічна пов'язана з особистісними властивостями, соціально-психологічною адаптацією, духовним світом особистості.

Зусилля сучасних науковців спрямовані на розв'язання проблем покращення якості життя населення та особливо якості життя, пов'язаної зі здоров'ям [9,13,14]. Аналізуючи фактори, що впливають на зростання рівнів захворюваності, науковці все частіше вказують на недооцінку населенням цінності свого здоров'я та нездорові типи поведінки (так звана поведінка ризику) [1,12]. У свою чергу, поведінка, пов'язана зі здоров'ям, зумовлює стиль життя людини.

Питання підвищення якості та рівня життя населення, збереження його життєвого і трудового потенціалу є вкрай важливими для вітчизняних урядовців, науковців, представників громадських організацій. Збереження резервів здоров'я населення повинно базуватись на засадах стратегії „промоції здоров'я” (health promotion), ключовими моментами якої є формування навичок здоров'язберігаючої поведінки, освічення населення щодо цінності свого здоров'я, засобів його збереження [3,11].

Дослідження індивідуального здоров'я вказують на те, що його потенціал у працездатному віці значно залежить від рівня і якості життя у дитячому та юнацькому віці. Отже, дослідження ролі різних чинників (у першу чергу, поведінкових) у формуванні здоров'я дітей дошкільного віку є актуальною задачею сьогодення.

Метою дослідження було оцінити значення різних чинників у формуванні здоров'я дітей дошкільного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єктом дослідження був стан здоров'я дітей 5-6-річного віку, які відвідували дошкільні навчальні заклади (далі - ДНЗ), розташовані в різних екологічних умовах м. Києва: біля промислових підприємств, біля великих автомагістралей та у відносно чистому мікрорайоні.

Збір даних про захворюваність проводився в ДНЗ шляхом викопіювання даних з первинних медичних документів: „Індивідуальної карти розвитку дитини” в спеціально розроблені „Анкету вивчення здоров'я дітей”, а також в „Анкету для батьків”, до якої входили запитання про стан здоров'я дитини та спосіб її життя.

Були застосовані аналітичні, фізіологічні, антропометричні, соціологічні, математичні методи. Для соціологічного опитування батьків, діти яких відвідували обрані ДНЗ, були розроблені анкети, які містили запитання щодо рівня здоров'я, фізичних здібностей та способу життя дошкільнят.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначальним фактором стану соціального, фізичного та психічного здоров'я є спосіб життя людини [8]. Найважливішими складовими здорового способу життя є усвідомлення цінності власного здоров'я; відсутність шкідливих звичок; доступ до здорового харчування; задовільні умови побуту та праці; рухова активність [2,8,11].

Нами була проведена оцінка поведінкових формуючих здоров'я чинників та визначена їх роль у формуванні здоров'я дітей.

За результатами анкетування батьків встановлено, що переважна більшість дітей дошкільного віку не займається спортом (80,0±3,1%). Діти, які відвідують секції, надають перевагу танцям (73,0±3,4%), східним единоборствам (до 12,0± 2,5 %), а також плаванню (до 8,0±2,1%), починаючи з 5 років. І якщо східні единоборства обирають частіше хлопці, то танці, а особливо заняття хореографією, часто обирають як хлопці, так і дівчата.

Дозвіллева діяльність сучасних дошкільнят досить активна. Так, майже половина дітей (47,0 ± 5,2%) старшого дошкільного віку, (28,0 ± 5,0%) середнього дошкільного віку відвідують різноманітні гуртки та секції. На разі діти надають перевагу гурткам розвиваючого спрямування: 37,0±5,0% – заняття іноземними мовами, 30,0±4,7% – обирають логіку та підготовчі

заняття. Дещо поступилися своєю популярністю заняття в художніх (до $4,0 \pm 2,0\%$) та музичних школах ($9,0 \pm 2,8\%$).

Кратність відвідування гуртків становить в середньому 2 – 3 рази на тиждень. До $16,0 \pm 2,8\%$ дітей відвідують декілька гуртків чи секцій одночасно, з загальною кратністю до 6 разів на тиждень.

При такому завантаженні дітей важливим було дослідити час перебування на свіжому повітрі. Встановлено, що до $10,0 \pm 2,3\%$ дошкільнят, які активно проводять дозвілля, проводять на свіжому повітрі менше 2 годин на день. Відомо, що відсутність прогулянок або зниження їх тривалості може розцінюватись як фактор ризику для здоров'я [4].

До $57,0 \pm 5,1\%$ дітей старшого дошкільного віку вже використовують комп'ютер для дозвілля, серед дітей середнього віку – їх $32,0 \pm 5,4\%$. Тривалість перебування за екраном відеомонітора становить переважно 60 хвилин на день. Суттєвих розбіжностей за статтю не виявлено.

Вік початку знайомства з комп'ютером серед дітей старшого дошкільного віку припадає на 4 – 5 років (до $69,0 \pm 4,8\%$); серед дітей середнього дошкільного віку – на 3 роки ($25,0 \pm 5,0\%$). Крім того, виявлені діти, які з 2 років вже цікавляться комп'ютером. Тобто вік першого знайомства з комп'ютером поступово зменшується.

Незважаючи на значну популярність комп'ютерів серед дітей дошкільного віку, телевізор посідає чільне місце у проведенні дозвілля дітей. Тривалість перегляду телевізійних передач становить у середньому 1 – 2 години. Розбіжностей за статтю не виявлено.

При анкетуванні батьків виявлено, що кожна п'ята дитина старшого дошкільного віку користується мобільним телефоном. Діти середнього дошкільного віку користуються мобільним телефоном дещо рідше. Крім того, користування мобільним телефоном відбувається щоденно.

Слід зазначити, що фактором ризику для здоров'я є не сам факт користування мобільним телефоном, а тривалість розмов – понад півгодини щоденно. Встановлено, що з віком зростає тривалість розмов по телефону. Так, якщо дитина середнього дошкільного віку розмовляє до 10 хвилин, то діти старшого дошкільного віку витрачають на розмови вже до 30 хвилин і більше, що також може розцінюватись як несприятливий фактор ризику.

У старших групах значних розбіжностей за статтю не виявлено. У середніх групах мобільним телефоном користуються переважно хлопці.

Отже, на дітей, що відвідують ДНЗ в заб-

руднених районах, окрім екологічних, мають вплив й інші чинники довкілля, що мають негативний вплив на формування здоров'я дітей. До речі, при порівнянні поширеності користування мобільним телефоном на різних територіях виявлено, що в старших групах найбільше користуються мобільним зв'язком у районах біля автомагістралей.

Таким чином, спосіб життя сучасних дошкільнят не сприяє збереженню їх здоров'я, а, навпаки, формує додаткові фактори ризику зниження адаптаційних резервів організму дитини:

- більшість дітей дошкільного віку ведуть малорухомий спосіб життя;
- менше 1 – 1,5 години перебувають на свіжому повітрі;
- проводять дозвілля перед екранами відеомонітора й телевізора;
- зменшується вік початку знайомства з комп'ютером і подовжується час одномоментного заняття (гри) на комп'ютері;
- щоденне користування мобільним телефоном більше 30 хвилин.

Слід зазначити, що поряд з поведінковими факторами ризику при проживанні у великих містах відбувається хронічний вплив і екологічних (антропогенних) факторів довкілля на організм людини. Це призводить до „екологічної дезадаптації”, що характеризується рівнем поширеності гострих респіраторних інфекцій, тонзилітів, хронічних хвороб легенів, зростання кількості алергічних проявів тощо [7,10].

Встановлено, що рівень сумарної захворюваності обстежених дітей достовірно вищий у дитячих закладах, розташованих біля автомагістралей, а найнижчий – у відносно чистому районі (таблиця 1).

Рівень сумарної захворюваності дітей формується, головним чином, за рахунок хвороб органів дихання, що свідчить про те, що захворювання цього класу тісно пов'язані з атмосферними забруднювачами. У структурі цей клас захворювань представлений у діапазоні $61,5 – 76,8\%$, причому найбільша питома вага хвороб органів дихання реєструється саме у мікрорайоні, прилеглому до автомагістралей.

Виявлені статистично достовірні розбіжності за рівнями сумарної захворюваності між хлопцями й дівчатами. Рівні сумарної захворюваності вищі серед дівчат ($405,5$ та $359,4$ випадку на 100 обстежених дітей відповідної статі, $p \leq 0,05$). Ці рівні формуються, головним чином, за рахунок хвороб органів дихання ($300,0$ випадків на 100 обстежених дівчат та $251,1$ випадку на 100 обстежених хлопців, $p \leq 0,05$).

**Розповсюдженість різних захворювань у дітей обстежених ДНЗ
(на 100 обстежених, $P \pm m$)**

Групи та класи захворювань	Мікрорайони		
	біля промпідприємств	умовно чистий	біля автомагістралей
Хвороби органів дихання	192,98±13,0*	145,07±9,6	364,70±14,6***
- у т. ч. ГРІ	158,77±11,8**	114,08±4,7	288,23±13,0***
Хвороби органів травлення	8,77±2,7	8,45±3,3	20,00±3,4*
Запальні хвороби ока	1,75±1,2	1,40±1,3	2,94±1,3
Хвороби вуха	9,64±2,9	5,63±2,7	17,05±3,1*
Хвороби шкіри	0,00±3,3	1,40±0,3	5,29±1,7
Хвороби кістково-м'язової системи	62,28±7,3**	5,63±2,7	10,00±2,4
Хвороби алергічної природи	10,52±3,0	7,04±3,0	19,41±3,3*
Інфекційні хвороби	3,50±1,7	11,26±3,7	21,76±3,5
Сумарна захворюваність	314,03±16,5*	239,43±21,8	474,70±16,7**

Примітки: 1. * – різниця між 1 – 2 та 2 – 3 групами мікрорайонів достовірна при $p \leq 0,05$; 2. ** – різниця між 1 – 2 та 2 – 3 групами мікрорайонів достовірна при $p \leq 0,01$; 3. *** – різниця між 1 – 2 та 2 – 3 групами мікрорайонів достовірна при $p \leq 0,001$

На територіях біля автомагістралей значне розповсюдження мають захворювання органів травлення (20,00 на 100 обстежених), захворюваність інфекційної природи (21,76 на 100 обстежених), хвороби алергічної природи (19,41 на 100 обстежених). У структурі захворюваності хвороби органів травлення становлять 4,21 %, інфекційної природи – 4,58 %. Функціональні відхилення органів травлення, зумовлені психоемоційною напругою, що супроводжується вегетативною дисфункцією і соматизацією вегетативних порушень.

Одне з чільних місць у структурі захворюваності дітей посідають хвороби й функціональні відхилення кістково-м'язової системи. Збільшення питомої ваги функціональних відхилень опорно-рухового апарату в структурі порушень здоров'я, ймовірно, пов'язано з гіподинамічним статичним способом життя, відсутністю зацікавленості спортивними заняттями, що, в свою чергу призводить до порушень тренуваності й розвитку кістково-м'язової системи.

Показник кількості днів, які діти пропустили

внаслідок хвороби, є найбільш високим у ДНЗ, розташованих біля автомагістралей.

Отже, аналіз рівнів захворюваності дітей показав, що на сьогодні найбільш виражені негативні зміни у здоров'ї дітей дошкільного віку спостерігаються у мікрорайонах, прилеглих до автомагістралей.

ВИСНОВКИ

1. Таким чином, поведінкові формуючі здоров'я чинники мають значний вплив на формування резервів здоров'я юних мешканців мегаполісу. Це потрібно враховувати при формуванні зберігаючої здоров'я поведінки дитини, заснованої на свідомому управлінні чинниками, що її формують, та направленої в подальшому на збереження та покращення здоров'я населення.

2. Виснаження функціональних можливостей дитячого організму починається зі старшого дошкільного віку й спостерігається, насамперед, на територіях, розташованих переважно поблизу автошляхів з великою інтенсивністю автомобільного руху.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баранов А.А. Условия формирования здоровьесберегающего поведения подростков / А.А. Баранов, В. Ю. Альбицкий, Н. И. Макеев, Е. В. Антонова // Рос. педиатр. журнал. – 2010. – №1. – С. 12 – 14.
2. Бердник О.В. Популяційне здоров'я: стан, проблеми і шляхи їх вирішення / О.В. Бердник // Дос-

від та перспективи наукового супроводу проблем гігієнічної науки та практики / за ред. акад. Сердюка А.М. – К., 2011. – С. 20 - 31.
3. Впровадження стратегії сприяння здоров'ю населення в умовах сучасної України / О. І. Тимченко

[и др.] // Гігієна населених місць. – 2008. – Вип. 51. – С. 260 – 264.

4. Імовірнісний підхід до прогнозування відхилень в здоров'ї здорових дітей / О.В. Бердник, В.Ю. Зайковська, О. В. Добрянська, Т. П. Сидоренко // *Biomedical Biosocial Antropology*. – 2009. – N13. – С.12-14.

5. Коренев М.М. Медико-соціальні проблеми збереження здоров'я дітей та підлітків / М. М. Коренев, Г. М. Даниленко, І. В. Лінський // *Якість життя як критерій оцінки здоров'я дітей і підлітків: матеріали наук.-практ. конф. - Харків, 2011. – С. 64-66.*

6. Кузюк Л.Г. Адаптаційні можливості організму з урахуванням морфо-функціонального розвитку дітей шкільного віку / Л. Г. Кузюк, Ю.А. Маковіна, Т.П. Ігнатова // *Соврем. педиатрия*. – 2011. – № 1 (35). – С. 95-98.

7. Легостаева Т.Б. Заболеваемость детей старшего дошкольного возраста в Магнитогорске / Т. Б. Легостаева // *Гигиена и санитария*. – 2011. – №4. – С. 34 – 40.

8. Молодь за здоровий спосіб життя : щорічна доповідь Президенту України, Верховній Раді України, Каб. Міністрів України про становище молоді в Україні (за підсумками 2009 р.) / Міністерство України у справах сім'ї, молоді та спорту; Держ. ін-т розвитку сім'ї та молоді. – К., 2010. – 156 с.

9. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – СПб.: Издат. дом «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002. – 320с.

10. Ревич Б.А. Окружающая среда и здоровье населения: региональная экологическая политика: Проект пособия / Б. А. Ревич, С. Л.Авалиани, Г. И. Тихонова. – М. : ЦЭПР, 2003. – 149 с.

11. Укрепление и сохранение здоровья человека – общее дело ученых разных стран / А.М. Сердюк, В. Н. Корзун, М.Н. Калинин, Б.Н. Давыдов, [и др.] // *Довкілля і здоров'я*. – 2010. - № 1. – С. 3-8.

12. Bevans K. Development of the Healthy Pathways Child-Report Scales / K. Bevans, A. Riley, C. Forrest // *Quality Life Research*. – 2010. – Vol. 19, N 8. – P. 1195-1214.

13. Health-related quality of life in Canadian adolescents and young adults: normative data using the SF-36 / W. Hopman, C. Berger, L. Joseph [et al.] // *Can. J. Public Health*. – 2009. – Vol. 100, N6. – P.449-452. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20209739>.

14. Towards a Mexican normative standard for measurement of the short format 36 health-related quality of the instrument / L. Duran –Arenas, K. Gallegos-Carrillo, G. Salinas-Escudero [et al.] // *Salud Publica Mex.* – 2004. – Vol. 46, N 4. – P. 306-15. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15468571>.



УДК 615.327.036.8:613.3 (477.53)

**А.В. Мокієнко,
С.І. Ніколенко,
В.О. Пушкіна*,
Д.І. Недолуженко,
М.О. Загоруйко*,
О.В. Ковбасюк***

*ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України»
м. Одеса*

ДУ «Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І.І. Мечнікова МОЗ України»
м. Одеса*

Ключові слова: лимани, пелоїди, санітарно-мікробіологічні показники, біологічна контамінація, еколого-гігієнічна оцінка

Key words: estuaries, muds, sanitary-microbiological indicators, biological contamination, ecologo-hygienic estimation

ЕКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА САНІТАРНО-МІКРОБІОЛОГІЧНОГО СТАНУ ТА БІОЛОГІЧНОЇ КОНТАМІНАЦІЇ ПЕЛОЇДІВ ПРИЧОРНОМОРСЬКИХ ЛИМАНІВ

Резюме. В работе представлены результаты эколого-гигиенической оценки санитарно-микробиологических и биологической контаминации пелоидов причерноморских лиманов (Шаболатского /Будакского/, Куяльницкого, Хаджибейского). Идентифицирован источник загрязнения Шаболатского (Будакского) лимана и обоснована необходимость его устранения.

Summary. In the work the results of ecologo-hygienic estimation of sanitary-microbiological indicators and biological contamination of muds of prichernomorski estuaries (Shabolatsky /Budaksky/, Khadzhibeysky, Kuyalnicky) are presented. The source of contamination of Shabolatsky (Budaksky) estuary is identified and necessity of its removal is proved.

У цей час в окремих регіонах України відбувається відродження санаторно-курортного комплексу. Природні умови півдня України, наявність великої кількості водоймищ лиманно-лагунного типу (загалом 22), близькість до моря, наявність лікувальних грязей (пелоїдів) і ряд інших чинників дозволяють відновити прийом відпочивальників на вже існуючих базах відпочинку, а також вести будівництво нових комплексів. У цьому сенсі водоймища північно-західного причорномор'я (лимани) мають значний рекреаційний потенціал [1].

Проблема бактеріального забруднення пелоїдів набула останнім часом масштабу екологічної катастрофи. Наприклад, у зв'язку із рекреаційним перевантаженням та недосконалістю систем каналізування втратили лікувальне значення 5 родовищ лікувальних грязей (пелоїдів) у Криму – Терекли, три Мойнакські озера, Донузлав [14].

Слід зазначити, що останні мікробіологічні дослідження пелоїдів деяких причорноморських лиманів (Куяльницького, Хаджибейського, Тилигульського, Шаболатського /Будакського/ лиманів) проводились у 80 – 90 рр., коли було встановлено суттєві рівні забруднення санітарно-показовою мікробіотою [3, 11]. Такі дослідження є логічним продовженням розпочатих у 2010 р., коли виконано першу спробу комплексної санітарно-мікробіологічної оцінки пелоїдів Шаболатського (Будакського) лиману [4]. Констатовано незадовільний санітарно-мікробіологічний стан пелоїдів у сполученні з відсутністю бактерицидної дії щодо кишкової палички. За нашими даними, вивчення контамінації пелоїдів умовно-патогенною та патогенною мікробіотою не проводилось.

Враховуючи зазначене, мета роботи полягала в еколого-гігієнічній оцінці санітарно-мікробіологічного стану та біологічної контамінації пелоїдів причорноморських лиманів (Шаболатського / Будакського /, Хаджибейського, Куяльницького).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єкт досліджень - пелоїди причорноморських лиманів (Шаболатського /Будакського/, Хаджибейського, Куяльницького).

Комплекс мікробіологічних досліджень пелоїдів лиману включав таке:

а) експедиційні виїзди на лимани з відбором проб пелоїдів у 3-х точках Шаболатського (Будакського) лиману: березень, квітень, липень, вересень, 2011 р.; Куяльницький та Хаджибейський лимани – серпень 2011 р. у 1-й точці (загалом);

б) санітарно-мікробіологічні дослідження

пелоїдів: визначення показників санітарно-мікробіологічного стану (загальне мікробне число /ЗМЧ/, лактозопозитивні кишкові палички /ЛКП/, синьогнійна паличка (*Pseudomonas aeruginosa*), сульфїтвідновлюючі клостридії), а також бактерицидної дії пелоїдів на тест-культуру кишкової палички (*Escherichia coli*, штамп О 55 К 59) [9].

в) мікробіологічні дослідження: визначення патогенної та умовно-патогенної мікробіоти - вібріонів, шигел, сальмонел, ентеропатогенної кишкової палички, коків (стафілококи, ентерококи), псевдомонад, мікроміцетів; виділення й ідентифікацію мікроорганізмів проводили за загальноприйнятими методами відповідно до нормативних документів, визначника Bergey і даними сучасної літератури [6,2,8,10,13].

Секвенування проводили з використанням генетичного аналізатора Abiprism 3130x1 в автоматичному режимі. У зв'язку з необхідністю підвищення ефективності висіюваності, використовували середовища накопичення, тобто кількісну оцінку отриманих результатів не проводили.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати свідчать про незадовільний санітарно-мікробіологічний стан (зниження титру ЛКП) пелоїдів Шаболатського лиману (точка № 1) у вересні; Будакського (точка № 2) у вересні; Будакського (точка №3) - у березні та вересні; Хаджибейського у серпні (зниження титру ЛКП та синьогнійної палички). Пелоїди Куяльницького лиману відповідали санітарно-мікробіологічним вимогам.

У зразках пелоїдів Шаболатського (Будакського) лиману, які відбирали у липні, вересні, а також Куяльницького і Хаджибейського лиманів виявлено бактерицидну дію щодо: кишкової палички (*E. coli* О₅₅ К₅₉) — проба № 3, Куяльницький лиман; епідермального стафілокока (*S. epidermidis* 14990) — проба № 2; золотистого стафілокока (*S. aureus* АТСС 25923 F-49) — Шаболатський (Будакський) лиман, Куяльницький лиман; синьогнійної палички (*P.aeruginosa* АТСС 27853 F-51) — Куяльницький, Хаджибейський лимани; фекального ентерокока (*E. faecalis* АТСС 19433) – Шаболатський (Будакський), Куяльницький, Хаджибейський лимани.

На відміну від досліджень 2010 р., у 2011 р. суттєво розширено мікробіологічні дослідження пелоїдів Шаболатського (Будакського) лиману за рахунок визначення умовно-патогенної та патогенної мікробіоти (табл. 1).

Сумарно виявлено 26 штамів, які є представниками 5 родів умовно-патогенної мікробіоти, включаючи грам +/- вегетативні мікроорганізми, частина з яких належить до санітарно-показових (*E. coli*). Окрім того, виділені штами *Actinomyces spp.* Таксономічний спектр ізольованих штамів представлено у таблиці 2.

Виділення штамів *S. epidermidis*, *E. coli*, мікроміцетів *Actinomyces spp.* може бути непрямим

показником антропогенного забруднення лиману стічними водами. Причому у пробі №1 (Шаболатський лиман) із пелоїдів одночасно ізольовані штами *S. epidermidis* і *E. coli*; у пробах пелоїдів № 2, 3 Будацького лиману диференційовано 2 види псевдомонад *P. aeruginosa* і *P. scissa*.

Таблиця 1

Умовно-патогенна та патогенна мікробіота пелоїдів Шаболатського (Будацького) лиману

	Точки відбору		
	1	2	3
Березень	<i>S. epidermidis</i> , <i>E.coli</i>	<i>Actinomyces spp.</i>	<i>Pseudomonas spp</i> , <i>Proteus vulgaris</i>
Квітень	<i>S. epidermidis</i> , <i>E.coli</i>	<i>Pseudomonas spp</i> ,	<i>Vibrio spp.</i>
Липень	<i>Enterobacter cloacae.</i> , <i>Bacillus spp.</i>	<i>Bacillus spp</i> , <i>E.coli</i> , <i>Enterobacter cloacae.</i>	<i>Bacillus spp</i> , <i>Methylbacterium aminovorans</i> , <i>E.coli</i>
Вересень	<i>P.vulgaris</i> , <i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Bacillus spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i>	<i>Bacillus spp.</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>

Враховуючи спалахи холери у цій місцевості у 1992 та 1994 рр. [15], ендемічний характер цієї особливо небезпечної інфекції та напруженність епідемічної ситуації щодо холери у 2011 році, особливу увагу приділяли вивченню вібріонів. У ході досліджень виявлено групу морфологічно ідентичних галофільних штамів, які належать до роду *Vibrio*, але не типовані до виду стандартними мікробіологічними методами. Порівняння результатів генетичного аналізу, отриманих при секвенуванні 500 пар нуклеотидних послідовностей фрагментів 16s рРНК, з бібліотечною базою даних показало, що штами належать до роду *Vibrio* та мають 100 % гомологію з АТСС штамами *Vibrio diazotrophicus*. У цей час *V. diazotrophicus* віднесено до непатогенних вібріонів, що, можливо, пов'язано з недостатнім рівнем лабораторної діагностики при епізодичних випадках гастроентероколітів невідомої етіології. На нашу думку, це потребує додаткового вивчення екології і таксономічного положення ізольованих штамів *V. diazotrophicus* з різних джерел. Слід зазначити, що це перше виявлення *V. diazotrophicus* в Україні, що свідчить про нагальну необхідність його депонування.

Нами також були просеквенувані нуклеотидні послідовності фрагментів 16s рРНК штамів, виявлених у повторних пробах, які ми не змогли ідентифікувати класичними методами. Сиквенс

аналіз генів 16s рРНК показав високу гомологію (98,81 – 99,05%) з типовим штамом *Methylbacterium aminovorans* (АТСС=51358).

До останнього часу цей мікроорганізм розглядався як сапрофіт, вивчався як утилізатор метанолу, стимулятор росту рослин, з точки зору продуценту певних цитокінінів і фітогормонів, високої здатності до утворення біоплівки тощо. Останнім часом з'явилися повідомлення про виділення *M. aminovorans* з ротової порожнини людини, крові (як збудника опортуністичних інфекцій).

Аналізуючи отримані результати, слід зазначити таке. У попередній публікації [4] ми пояснювали забруднення Шаболатського (Будацького) лиману у 2010 р. відсутністю каналізування численних сезонних баз відпочинку на берегах лиману за даними попередніх спостережень [5]. Однак отримані у 2011 р. результати аналітичних та експериментальних досліджень свідчать, що головним чинником мікробіологічного забруднення Шаболатського (Будацького) лиману є Дністровський лиман, в який скидаються неочищені або недостатньо очищені господарсько-побутові стічні води м. Білгород-Дністровський та смт. Шабо, звідки по двом пропускним каналам забруднена вода, залежно від підйому рівня води, інтенсивності та направленості вітру, потрапляє у Шаболатський лиман [7, 12].

Таксономічний спектр мікроорганізмів, виділених із пелоїдів Шаболатського (Будакського) лиману, відповідно до визначника Берджі

Група бактерій (за визначником Берджі, 1997)	Родина	Рід	Кількість ізольованих штамів абс
Група 4. Грамнегативні, аеробні, мікроаерофільні палички й коки		<i>Pseudomonas</i>	7
	<i>Methylbacteriaceae</i>	<i>Methylbacterium</i>	5
Група 5. Грамнегативні, факультативно-анаеробні палички	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Enterobacter</i>	3
		<i>Escherichia</i>	4
		<i>Proteus</i>	5
	<i>Vibrionaceae</i>	<i>Vibrio</i>	4
Група 17. Грамположитивні коки		<i>Staphylococcus</i>	6
		<i>Streptococcus</i>	1
Група 18. Грамположитивні палички й коки, які утворюють ендоспори		<i>Bacillus</i>	14
Група 20. Грамположитивні неспороутворюючі палички неправильної форми		<i>Actinomyces</i>	2

ВИСНОВКИ

1. Санітарно - мікробіологічний стан пелоїдів Шаболатського (Будакського) та Хаджибейського лиманів є незадовільним, що зумовлено постійним забрудненням внаслідок скидання стічних вод.

2. Підтвердженням антропогенного забруднення пелоїдів лиману є виділення та ампліфі-

3. кування умовно-патогенної та патогенної мікробіоти (*S. epidermidis*, *E.coli*, *P. aeruginosa*, *P. scissa*, мікроміцетів *Actinomyces* spp., *V. diazotrophicus*, *M. aminovorans*).

4. Ідентифікація джерела забруднення Шаболатського (Будакського) лиману свідчить про нагальну необхідність його усунення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александров Б.Г. Современное состояние водных экосистем лиманно-устьевых комплексов северо-западного Причерноморья в аспекте развития экологического туризма / Б.Г. Александров, С.Г. Бушуев // Тез. докл. I-го Междунар. симпозиума "Устойчивое развитие туризма на побережье Черного моря". – Одесса: ОЦНТЭИ, 2001. – С. 213 – 216.

2. Державні санітарні правила (ДСП) «Організація роботи лабораторій при дослідженні матеріалу, що містять біологічні патогенні агенти I–IV груп патогенності, молекулярно-генетичними методами». – К., 2008.

3. Детальная разведка иловых грязей Шаболатского лимана и их бальнеологическая оценка (Одесская обл.) (Заключительный отчет). – Одес. НИИ курортологии / № ГР 81010902 / инвентарный № 02820073425. – Одесса, 1982. – 103 с.

4. Еколого-гігієнічна оцінка санітарно-мікробіологічного стану лікувальних грязей (пелоїдів) Шаболатського (Будакського) лиману / А.В. Мокієнко, С.І. Ніколенко, Д.І. Недолуженко // Медичні перспективи. –2011. –№ 1. – С. 82-85.

5. Засыпка Л.И. Санитарно-эпидемиологическая оценка состояния морских рекреационных территорий области и необходимые оздоровительные мероприятия / Л.И. Засыпка, А. Н. Кильдышова, Л. А. Харина // Материалы междунар. науч. – практ. конф «Экология городов и рекреационных зон». 25-26 июня 1998 г. – Одеса: Астропринт, 1998. – С. 57-62.

6. Інструкція по організації та проведенню протихолерних заходів, клініці та лабораторній діагностиці холери: Наказ МОЗ України від 30.05.1997. № 167.

7. Комплексная эколого-гигиеническая оценка Шаболатского (Будакского) лимана / А.В. Мокиенко, Е.М. Никипелова, Л.Б. Солодова [и др.] // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. – Минск, 2011. – Вып. 17. – С. 31-33.

8. Наказ МОЗ України від 03.02.2005 р. № 60 «Про затвердження методичних вказівок «Санітарно-мікробіологічний контроль якості питної води». – МВ 10.2.1 – 113 – 2005. – К., 2005. – 76 с.

9. Ніколенко С.І. Посібник з методів контролю лікувальних грязей, ропи та препаратів на їх основі. Ч.2. Мікробіологічні дослідження / С.І. Ніколенко, С.М. Глуховська, І.П. Ковальова. – Одеса, 2010. – 86 с.

10. Определитель бактерий Берджи. В 2-х т. [пер. с англ.]; под ред. Хоулта Дж., Крига Н., Снита П. [и др.]. – М.: Мир, 1997. – 800с.

11. Оценить последствия антропогенного воздействия на лечебные качества илов и рапы водоемов юга Украины (Куяльницкого, Хаджибейского, Тилигульского лиманов, Сивашского залива и озера Чокрак) как наиболее перспективных для курортного использования и разработать рекомендации по их охране (Заключительный отчет) / № ГР 21387635 / инвентарный № 04352398786. – Одесса, 1990. – 156 с.

12. Регламент эколога – гигиенического мониторинга Шаболатского (Будакского) лимана: от анализа ситуации до идентификации источника загрязнения / А.В. Мокиенко, Е.М. Никипелова, Л.Б. Солодова [и др.] // Зб. матеріалів міжнар. наук. – практ. – конф. «Екологічні проблеми Чорного моря». – Одеса, 2011. – С. 26-30.

13. Саттон Д. Определитель патогенных и условно-патогенных грибов / Д. Саттон, М. Фотергилл, М. Ринальди. – М.: Мир, 2001. – 486с.

14. Шибанов С.Е. Санітарно-екологічний стан курортно-рекреаційних ресурсів Криму / С.Е. Шибанов // Збірка тез доп. наук.-практ. конф. «Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України». – 2005. – Вип. 3. – С. 86-87.



УДК 314.422.2/3(477)

В.Г. Гінзбург

**ЗАГАЛЬНІ І РЕГІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ
ДИНАМІКИ ДИТЯЧОЇ СМЕРТНОСТІ В
УКРАЇНІ: ЧИ ДОСЯГНЕ УКРАЇНА
ЗАДЕКЛАРОВАНІХ ЦІЛЕЙ ТИСЯЧОЛІТТЯ?**

Головне управління охорони здоров'я Дніпропетровської обласної державної адміністрації
(начальник – к. мед. н. В.Г. Гінзбург)

Ключові слова: *малюкова смертність, рівень національний, регіональний, цілі розвитку тисячоліття*

Key words: *infant mortality, national level, regional level, millennium development goals*

Резюме. *На основе данных Госкомстата и Центра медицинской статистики Украины Минздрава изучены общие и региональные особенности динамики младенческой смертности в Украине за период 1990-2010 гг. Установлено положительную динамику региональных и национального показателей. Последний достиг в 2010 г. самого низкого уровня за период наблюдения - 9,1 %. Однако статистический показатель смертности детей в возрасте до 1 года в Украине остается выше среднеевропейского показателя на 16,4%, показателя для стран ЕС - в 2,1 раза. Реальные показатели младенческой смертности в Украине отличаются от европейских еще больше из-за существующих в стране недостатков в регистрации случаев смерти детей на первом году жизни. Определено, что для достижения декларируемых целей тысячелетия по младенческой смертности в реальном измерении необходима напряженная целенаправленная работа по повышению качества и эффективности работы всего комплекса медицинских структур, занимающихся репродуктивным здоровьем: первичного звена медицинской помощи, акушерско-гинекологических подразделений консультативно-диагностических центров, акушерских и педиатрических (неонатологических) стационаров.*

Summary. *By the data obtained from State Statistics Commission and Centre of Medical Statistics of the Ministry of Health Care of Ukraine. National and regional peculiarities of dynamics of infant mortality in Ukraine over the period of 1990-2010 are studied. Positive dynamics of regional and national indicators is established. The latter has reached the level of 9,1% in 2010, the lowest one over the observation period. However, Ukrainian statistic level of infant mortality in the age up to 1 year remains higher than average European by 16,4%, and higher than in EU countries by 2,1 times. Actual indexes of infant mortality in Ukraine differ from European due to existent drawbacks in the infant mortality registration procedures. It is defined, that in order to reach the declared aims of millennium, an instant and dedicated work is required to be done to increase quality and effectiveness of work of the whole complex of medical structures in real time. Such medical structures include those, dealing with reproductive health, namely primary health care, obstetric-gynecologic departments of diagnostic centers, obstetric and gynecologic (neonatal) hospitals.*

Показник смертності дітей віком до 1 року є індикатором якості життя населення, що відбиває рівень добробуту населення й розподіл соціальних і матеріальних благ у суспільстві, стан доквілля, рівень освіти й культури, ефективність профілактики, рівень доступності і якості медичної допомоги тощо. Смертність немовлят є не тільки ключовим індикатором стану здоров'я та виживання дітей, але й характеристикою ефективності та справедливості у забезпеченні державними послугами.

Починаючи з 80-х років, малюкова та дитяча смертність вважається однією з найбільш серйоз-

них проблем міжнародного розвитку. На Всесвітньому саміті на вищому рівні перша з погоджених цілей стосувалася істотного скорочення смертності малюків і дітей у віці до 5 років. Акцент на скорочення показників смертності малюків та дітей до 5 років був у подальшому підкреслений у цілях тисячоліття та в зобов'язаннях, прийнятих в заключному документі «Світ, придатний для життя дітей» спеціальної сесії Генеральної Асамблеї Організації Об'єднаних Націй по становищу дітей, яка відбулася в травні 2002 р.[2].

Серед цілей розвитку тисячоліття у сферах, де нерівномірність глобального людського розвитку виявилася найгострішою, як у світі в цілому, так і в Україні зокрема, дві цілі безпосередньо стосуються охорони здоров'я [8] - зменшення дитячої смертності та поліпшення здоров'я матерів. ООН задекларовано за період 1990-2015 років скоротити смертність серед дітей у віці до

5 років на дві третини, а також забезпечити загальний доступ до послуг у сфері охорони репродуктивного здоров'я. В Україні за результатами аналізу динаміки зрушень, які відбулися в країні впродовж 2001–2009 років, та з урахуванням наявних резервів, як цільові орієнтири задекларовано зменшення смертності дітей віком до 5 років на чверть (табл.1).

Таблиця 1

Задачі та показники щодо реалізації цілей тисячоліття, пов'язаних зі здоров'ям матерів та дітей

ООН		Україна	
Ціль 4. Скорочення дитячої смертності		Ціль 4. Зменшення дитячої смертності	
Задачі	Показники	Задачі	Показники
4.А:Скоротити на дві третини в період 1990–2015 років смертність серед дітей у віці до 5 років	4.1.Коефіцієнт смертності дітей у віці до 5 років	4.А: Зменшити рівень смертності дітей віком до 5 років на чверть	4.1. Рівень смертності дітей віком до 5 років
	4.2. Коефіцієнт малюкової смертності		4.2. Рівень смертності немовлят
	4.3.Процент дітей в віці до 1 року, які були вакциновані проти кору		

Метою дослідження було проведення аналізу стану і динаміки загального і спеціальних показників малюкової смертності в Україні з виявленням причин та факторів, що впливають на її формування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проведено на основі даних, що характеризують малюкову смертність, Державного комітету статистики та Центру медичної статистики України Міністерства охорони здоров'я України за період 1990-2010 рр.

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася з використанням методів біометричного аналізу, реалізованих в пакетах програм EXCEL-2003®, STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc.).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За період 1990-2010 рр. рівень малюкової смертності в Україні зменшився на 28,9% (з 12,8‰ до 9,1‰). Однак тренд показника в різні періоди не був однаковим. У 1990-1995 рр. рівень малюкової смертності щороку практично невинно зростав (за винятком 1994 р.), а потім розпочалася тенденція до його зниження (рис.1). Протягом 1995–2006 років відмічалось зменшення рівня смертності немовлят: з 14,7 до 9,8 на 1000 народжених живими. Підвищення малюкової смертності в 2007 році до 11‰ (на 12,2%) було прогнозованим у зв'язку з переходом України на нові стандарти щодо визначення кри-

теріїв перинатального періоду та живонароджуваності [5,6]. Однак з 2008 року рівень малюкової смертності продовжив тенденцію до зниження й досяг у 2010 р. найнижчого рівня за період спостереження - 9,1‰ (рис. 2), який відповідає Цілям розвитку тисячоліття, встановленим для України до 2015 р. стосовно скорочення рівня смертності дітей віком до одного року (9,3‰) [8]. При цьому привертає увагу значний рівень невідповідності показників малюкової смертності в Україні, отриманих за даними національної статистики та оціночними даними ВООЗ і ЮНІСЕФ [10]. Якщо в більшості країн регіону ці показники практично співпадають, то в Україні в 2009р. розрахунковий показник малюкової смертності на 38,3% був вищим ніж зареєстрований за даними статистики (рис.3). Аналогічна картина спостерігається лише в таких країнах, як Казахстан та Киргизстан, що опосередковано вказує на існуючі недоліки в реєстрації випадків смерті дітей на першому році життя. Крім того, слід зазначити, що рівень смертності дітей у віці до 1 року в Україні залишається істотно вищим порівняно з більшістю країн Європейського регіону (за винятком Киргизстану, Казахстану та Республіки Молдова) і перевищує середньоєвропейський показник на 16,4% (7,82‰), показник, що склався в країнах ЄС, у 2,1 разу (4,28‰) (рис.3).

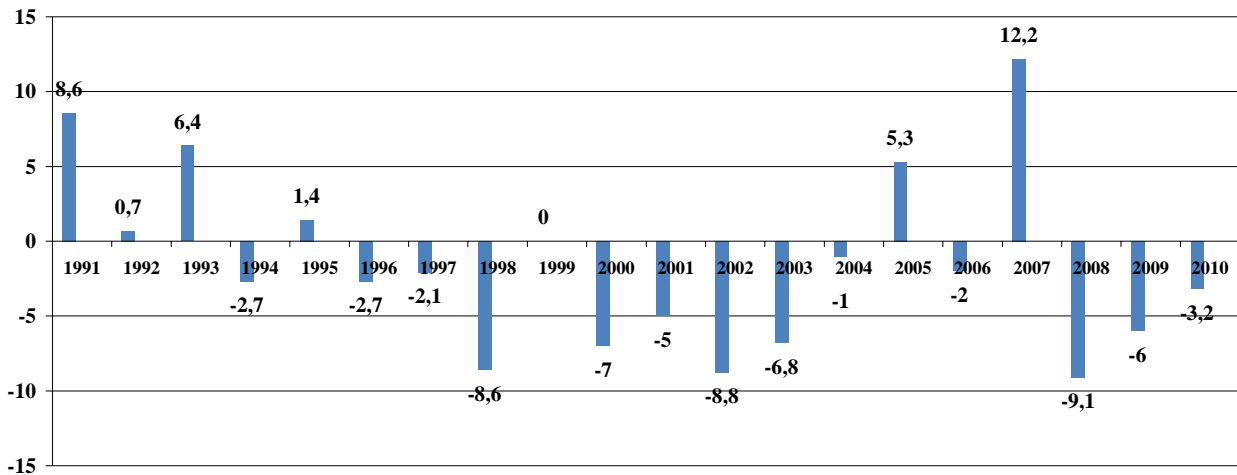


Рис. 1. Щорічний приріст/падіння показника малюкової смертності в Україні в 1990-2010рр. (в % до попереднього року)

Діапазон коливань малюкової смертності в регіональному розрізі в 2010р. сягав дворазової величини 6÷12%. Найнижчі рівні (6÷8‰) були зареєстровані в Полтавській (6‰), Київській (7‰), Хмельницькій (7,5‰), Чернігівській областях (8‰), м. Києві (7,2 ‰). Найвищі (більше 10‰) – в Івано-Франківській (10,3‰), Кіровоградській (10,6‰), Закарпатській (10,9‰), До-

нецькій (12,0‰) областях. В інших регіонах рівні малюкової смертності коливалися в межах 8÷10‰. З 1990 до 2010 р. малюкова смертність зменшилася у всіх регіонах. Однак найбільші зміни (на 47-53%) виявлені в Полтавській, Київській, Чернівецькій областях, найменші (на 0,8%) - у Донецькій області (рис.4).

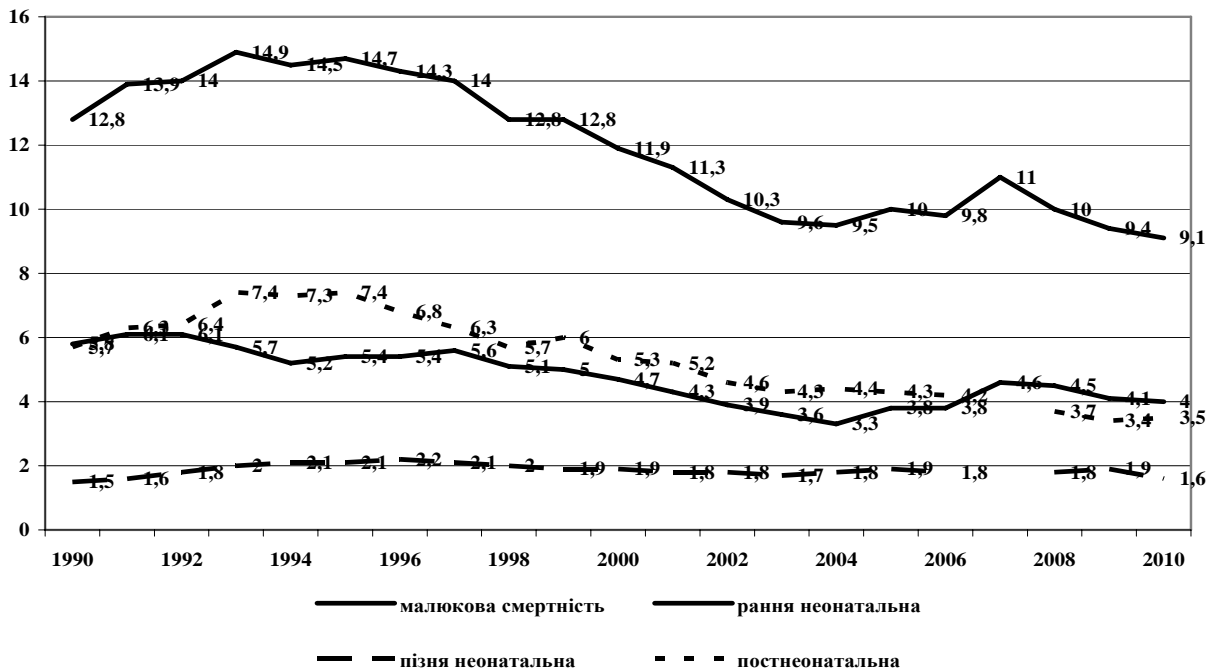


Рис. 2. Динаміка малюкової смертності в Україні (1990-2010рр.)

Джерело: Державний комітет статистики України, 2011р. [1]; Центр медичної статистики МОЗ України, 2011р. [9]

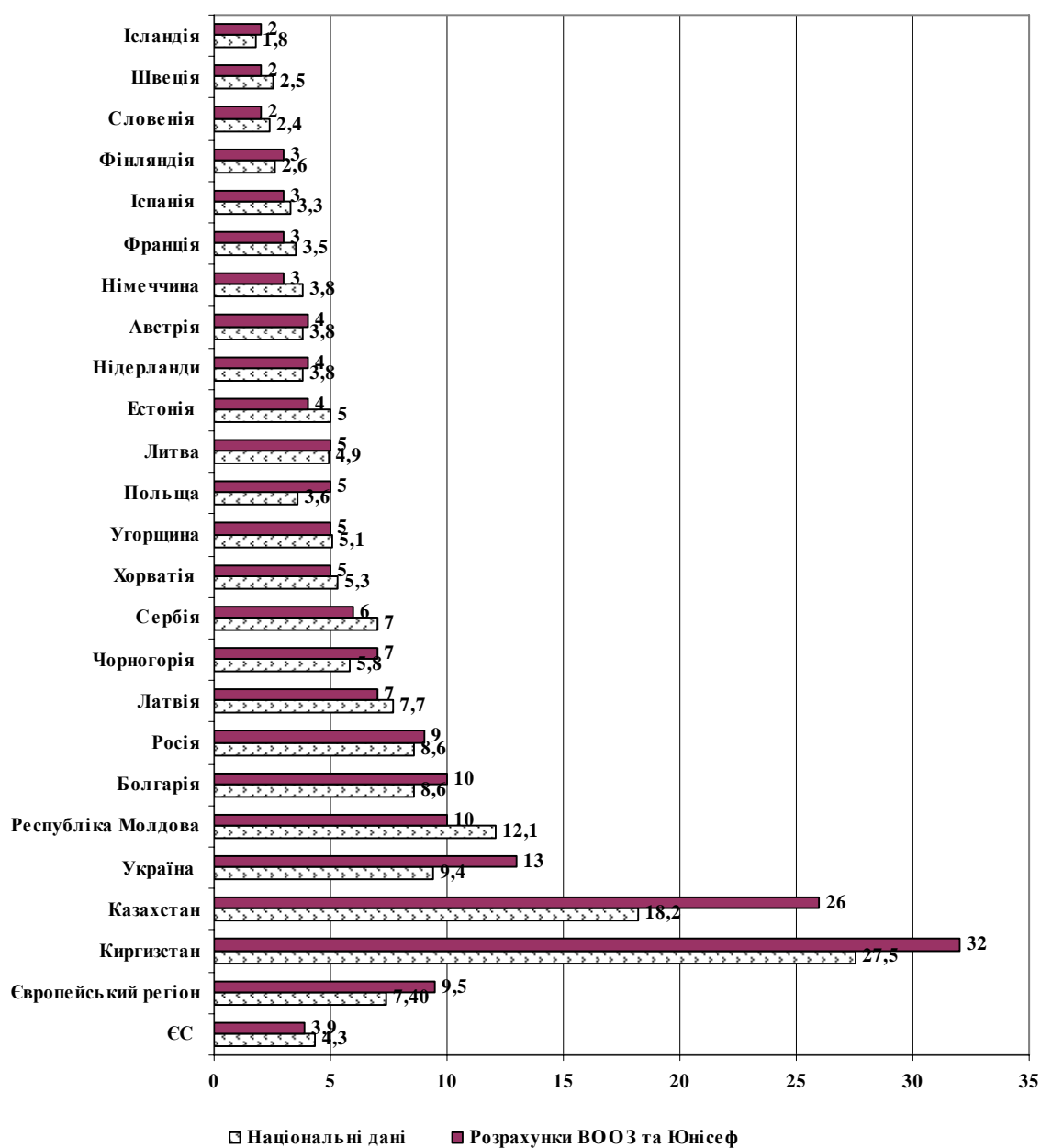


Рис. 3. Малюкова смертність у деяких країнах за національними даними та розрахунками ВООЗ і ЮНІСЕФ у 2009 рр., %

Джерело: European health for all database (HFA-DB). World Health Organization Regional Office for Europe Updated: July 2011 [11]

Зниження малюкової смертності в Україні відбулося за рахунок зменшення як неонатальної смертності (на 23,2% - з 7,3% у 1990р. до 5,6 % у 2010 р.), і перш за все за рахунок зниження майже на третину ранніх неонатальних втрат (з 5,8 до 4,0 % за ті ж роки, або на 31,0%), так і постнеонатальної смертності на 38,5% (з 5,7 до 3,5 %). При цьому частка втрат у віці 28-365 днів життя в структурі померлих дітей до року також дещо зменшилася: з 43,8% у 1990 р. до 38,6% у 2010 р. Питома вага неонатальної смертності в

дитячих втратах при цьому дещо збільшилася: з 57,0 до 61,5% (табл. 2). У свою чергу, в структурі неонатальної смертності близько більше 70% (у 1990 р. – 79,5%, в 2010 р. – 71,4%) припадає на дітей першого тижня життя - ранню неонатальну смертність, у максимальному ступені зумовлену перинатальними факторами. Дані, що три чверті неонатальних смертей відбуваються протягом перших семи днів життя, тобто в ранній неонатальний період, характерні для всіх розвинутих країн світу [12].

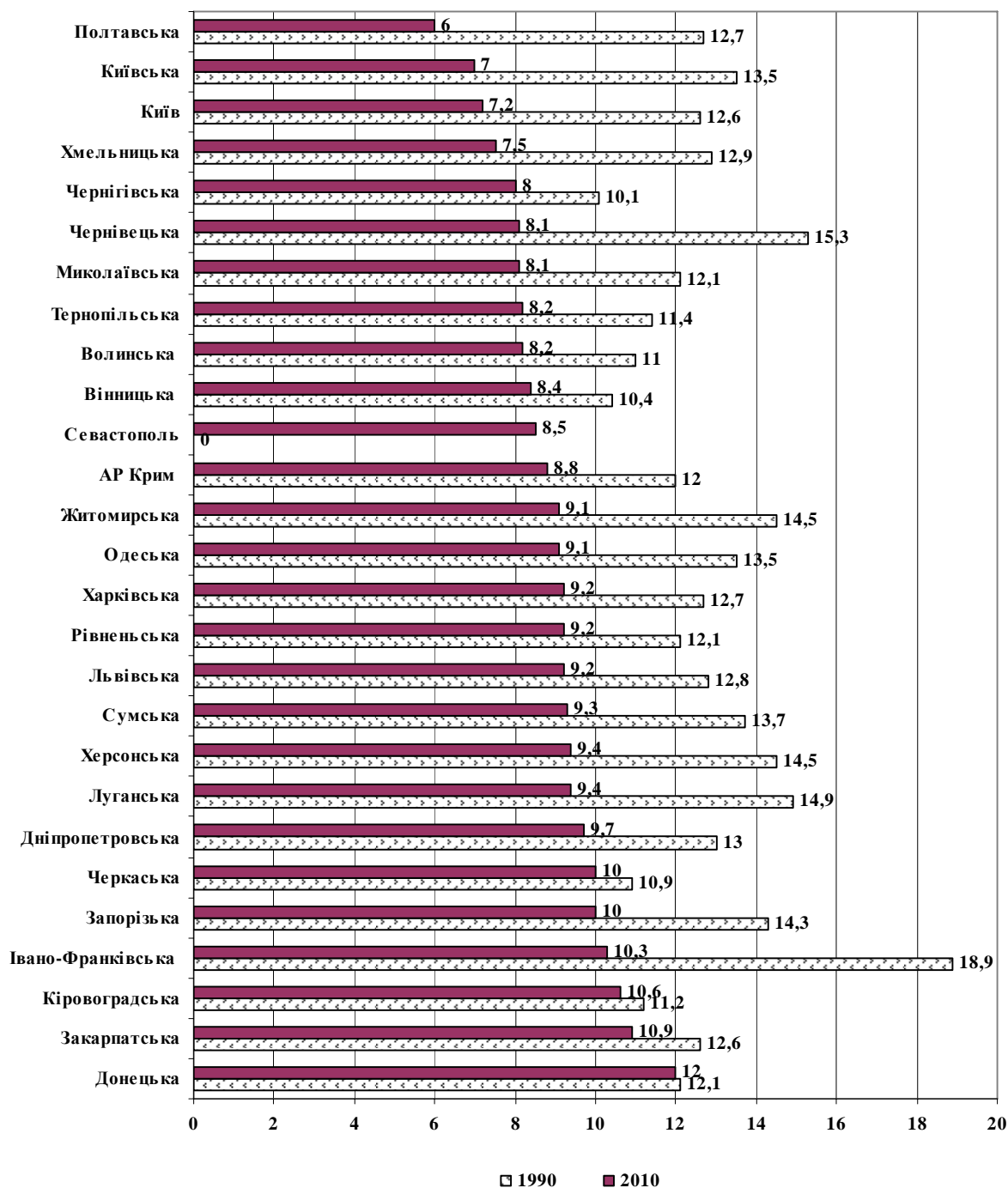


Рис. 4. Малюкова смертність дітей до 1 року в Україні в регіональному розрізі

Джерело: Центр медичної статистики МОЗ України, 2011р Статистичні дані [9].

Кореляційний аналіз вікової структури малюкової смертності за її компонентами в динаміці за 1990-2010 рр. показав наявність від’ємного кореляційного зв’язку рівня малюкової смертності з показником питомої ваги неонатальної смертності в структурі дитячих втрат ($r = -0,7$; $p < 0,001$). Аналогічна тенденція була виявлена російськими вченими [7] при аналізі малюкової смертності по 82 країнах світу за даними World

Health Statistics у 2005 р. ($r = -0,55$), тобто в країнах з низьким показником малюкової смертності більше частка новонароджених серед померлих на першому році життя, і навпаки - при високій малюковій смертності менше частка новонароджених і більше постнеонатальна складова. Виявлений зв’язок є цілком закономірним, оскільки малюкова смертність знижується насамперед за рахунок дітей старше місяця життя,

причиною загибелі яких є більш керовані екзогенні чинники (хвороби органів дихання, інфекційні захворювання, травми, отруєння). Перинатальні причини смерті, домінуючі в неонатальному періоді, значно важче усуваються, і в міру зниження постнеонатальної смертності питома вага неонатальних втрат збільшується. Водночас проведений кореляційний аналіз рівнів малюкової смертності з показником питомої ваги неонатальної смертності в структурі дитячих втрат по 27 регіонах України в 2010 р. виявив протилежну картину - позитивний зв'язок між показником малюкової смертності та питомою

вагою неонатальних втрат у структурі померлих дітей до року ($r = + 0,39$; $p < 0,05$). Це свідчить про те, що чим нижчий рівень малюкової смертності в регіоні, тим менша частка новонароджених серед померлих дітей на першому році життя, і навпаки. Тобто на сучасному етапі зниження малюкової смертності в Україні досягається, насамперед, за рахунок зменшення реєстрованої смертності новонароджених, у той час як істинним резервом реального поліпшення ситуації є першочергове зниження постнеонатальних втрат.

Таблиця 2

Структура малюкової смертності за часом настання летального наслідку

Роки	Рання неонатальна смертність	Пізня неонатальна смертність	Постнеонатальна смертність	Разом
1990	44,6	11,5	43,8	100,0
1991	43,6	11,4	45,0	100,0
1992	42,7	12,6	44,8	100,0
1993	37,7	13,2	49,0	100,0
1994	35,6	14,4	50,0	100,0
1995	36,2	14,1	49,7	100,0
1996	37,5	15,3	47,2	100,0
1997	40,0	15,0	45,0	100,0
1998	39,8	15,6	44,5	100,0
1999	38,8	14,7	46,5	100,0
2000	39,5	16,3	44,3	100,0
2001	38,1	16,1	45,8	100,0
2002	38,0	17,2	44,8	100,0
2003	37,5	17,7	44,8	100,0
2004	34,7	18,9	46,3	100,0
2005	38,4	18,7	42,9	100,0
2006	38,8	18,4	42,9	100,0
2007	41,8			100,0
2008	45,0	18,0	37,0	100,0
2009	43,6	20,2	36,2	100,0
2010	43,6	17,9	38,6	100,0

У структурі причин малюкової смертності, як і в більшості розвинутих країн, більше ніж половина припадає на мало керовану системою охорони здоров'я патологію – стани, що виникають у перинатальному періоді (52,7%) та природжені аномалії (23,8%). Третє місце (5,8%) посідають нещасні випадки, травми, отруєння; четверте (3,1%) - хвороби органів дихання; п'яте (2,8%) - інфекційні та паразитарні захворювання. У динаміці (1999-2010 рр.) питома вага випадків смерті, зумовлених перинатальними причинами,

поступово зросла з 38,0% в 1999р. до 52,7% у 2010 р., хворобами органів дихання та інфекційними й паразитарними хворобами зменшувалася (хвороби органів дихання – з 7,6% до 3,1%; інфекційні хвороби – з 5,5% до 2,8% відповідно). Частка інших причин у структурі малюкової смертності в динаміці істотних змін не зазнала (табл. 3). Встановлено зворотній зв'язок між рівнем малюкової смертності та питомою вагою станів, які виникли в перинатальному періоді ($-0,5$; $p=0,1$).

Розподіл малюкової смертності за причинами смерті в динаміці за 1999-2010 рр.

Причини	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2007	2008	2009	2010
Стани, що виникли в перинатальному періоді	38,0	38,8	39,6	39,0	39,9	38,7	42,1	48,3	55,1	52,8	52,7
Природжені аномалії	27,4	29,1	27,7	29,8	28,3	23,4	28,2	25,7	24,6	24,0	23,8
Нещасні випадки, травми, отруєння	7,6	7,3	8,1	7,4	8,4	9,0	8,1	6,5	6,3	6,2	5,8
Хвороби органів дихання	7,6	6,5	6,2	4,9	5,2	4,2	4,6	3,5	3,0	2,8	3,1
Інфекційні та паразитарні захворювання	5,5	5,0	4,9	4,6	4,6	4,5	4,7	3,7	3,4	2,6	2,8
Інші	14,0	13,3	13,5	14,4	13,7	20,2	12,2	12,3	7,6	11,6	11,8
Всього	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Малюкова смертність у різних вагових категоріях живонароджених значною мірою залежить від того, до якої вагової категорії вони належать: за класифікацією ВООЗ новонароджені за масою при народженні підрозділяються на 4 категорії: нормальна – більше 2500 г; низька – від 1500 до 2499 г; дуже низька – від 1000 до 1499г; екстремальна/ультранизька – менше 1000 г [13]. Спеціальний показник малюкової смертності дітей, народжених з ультра низькою масою тіла (500-999 г), вищий у 3 рази (656,4‰) порівняно зі смертністю дітей, народжених з дуже низькою масою тіла (1000-1499г -222,2‰), у 16 разів порівняно зі смертністю дітей, народжених з низькою масою тіла (1500-2499г - 41,5‰), і в 140 разів порівняно зі смертністю дітей, народжених з нормальною масою тіла (більше 2500 г - 4,6‰) (рис.5).

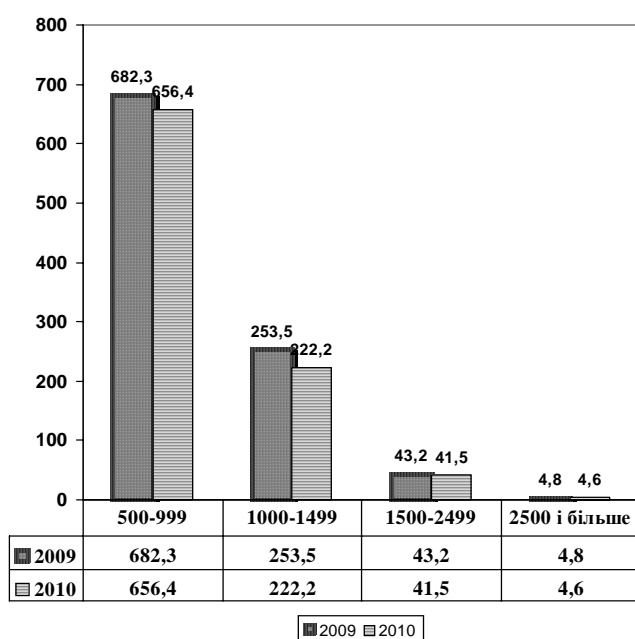


Рис. 5. Малюкова смертність на 1000 народжених живими в окремих вагових категоріях у закладах охорони здоров'я, 2009-2010 рр.

ВИСНОВКИ

1. За період 1990-2010 рр., незважаючи на перехід з 2007 р. на нові більш жорсткі критерії визначення перинатального періоду та живонароджуваності, рівень малюкової смертності в Україні зменшився на 28,9% і досяг найнижчого рівня за період спостереження - 9,1‰. Однак показник смертності дітей у віці до 1 року в Україні залишається вищим за середньоєвропейський показник на 16,4%, за показник для країн ЄС - у 2,1 разу. Реальні показники малюкової смертності в Україні відрізняються від європейських ще більше, оскільки дані національної статистики в 2009 р. були нижчими ніж оціночні дані ВООЗ і ЮНІСЕФ на 38,3% через існуючі в країні недоліки в реєстрації випадків смерті дітей на першому році життя.

2. Зниження малюкової смертності відбулося перш за все за рахунок зменшення постнеонатальної смертності (на 38,5%), що відповідає світовим тенденціям, коли малюкова смертність знижується насамперед за рахунок дітей старше місяця життя, причиною загибелі яких є більш керовані екзогенні чинники. Виявлено істотне зменшення і рівнів неонатальної смертності (на 23,7%), перш за все через скорочення на 31,0% ранніх неонатальних втрат, питома вага яких у структурі неонатальної смертності залишається високою (71,4%).

3. Основними причинами малюкової смертності є стани, що виникають у перинатальному періоді та природжені аномалії, питома вага яких в структурі смертності становила в 2010 р. 76,5%. Встановлено, що зі зменшенням у динаміці рівнів смертності дітей на першому році життя питома вага цих причин, насамперед перинатальної патології, має тенденцію до зростання (коефіцієнт кореляції $r=-0,5$; $p=0,1$), що підтверджує висновок про скорочення малю-

кової смертності переважно за рахунок причин, які більшою мірою залежать від якості медичного обслуговування в постнеонатальному періоді – хвороб органів дихання та інфекційних хвороб.

4. Підтверджено, що малюкова смертність сильно залежить від приналежності живонароджених до певної вагової категорії. Спеціальні показники малюкової смертності дітей, народжених з екстремально низькою масою тіла (500-999г) в 3 рази вищі за показники народжених з дуже низькою вагою (1000-1499г), в 16 разів - за показники з низькою вагою (1500-2499) і в 140

разів – за показники народжених з нормальною (2500г та більше) масою тіла.

5. Встановлено, що показники малюкової смертності зменшилися у всіх регіонах країни, але темпи їх змін в регіональному розрізі істотно відрізнялися, в результаті чого регіональні відмінності в 2010 р. сягали дворазової величини 6÷12%. Доведено, що менші регіональні рівні малюкової смертності в 2010 р. досягалися значною мірою за рахунок зменшення реєстрації неонатальних втрат, про що свідчить позитивний зв'язок між показником малюкової смертності та питомою вагою неонатальної смерті в структурі померлих дітей до року ($r = + 0,39$; $p < 0,05$).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Державний комітет статистики України, 2011р.: Статистична інформація. – [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua>. – Назва з екрана

2. Декларация и план действий «Мир, пригодный для жизни детей», приняты резолюцией S/27/2 специальной сессии Генеральной Ассамблеи ООН 10 мая 2002 г. // Сборник материалов по формированию детско-юношеской информационной политики. – М.: Школьная библиотека, 2004. – С. 92-135.

3. Діяльність служби охорони здоров'я матері і дитини в Україні / О.О. Дудіна, В.В. Лазоришинець, Р.О. Моїсеєнко, Г.І. Лізунова // Щорічна доповідь про результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2008р. – К., 2009. – С.102-137.

4. Дудіна О.О. Діяльність служби охорони матері і дитини в Україні / О.О. Дудіна, Р.О. Моїсеєнко // Щорічна доповідь про результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2007р. – К., 2008. – С. 91-117.

5. Постанова Кабінету Міністрів України № 144 від 15 лютого 2006 року «Про реалізацію статті 281 Цивільного кодексу України».

6. Стаття 281 «Право на життя» Цивільного кодексу України із змінами, внесеними згідно із Законом № 2135-IV від 02.11.2004.

7. Суханова Л.П. Детская и перинатальная смертность в России: тенденции, структура, факторы риска / Л.П. Суханова, М.С. Скляр // Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья насе-

ления». 2008. №4. – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/46/30>. – Титул с экрана.

8. Цілі Розвитку Тисячоліття. Україна – 2010: національна доповідь / Міністерство економіки України. – К., 2010. – 108с.

9. Центр медичної статистики МОЗ України, 2011р Статистичні дані. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://medstat.gov.ua/ukr/dept.html?id=6>. – Назва з екрана

10. Mathers Colin Global, regional and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF / Black Robert, Causens Simon, Johnson Hope L. [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 1969-1987.

11. European health for all database (HFA-DB). World Health Organization Regional Office for Europe Updated: July 2011. – Режим доступу: <http://data.euro.who.int/hfad>. – Назва з екрана.

12. Low Birthweight: Country, Regional and Global Estimates Author: UNICEF and WHO of pages: 27 Publication date: 2004 Publisher: UNICEF Languages: English [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.unicef.org/publications/index_24840.html. – Назва з екрана

13. Neonatal and perinatal mortality : country, regional and global World Health Organization Geneva 2006. - 75р. – Режим доступу: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241563206_eng.pdf. – Назва з екрана.



УДК 614.2-082:351.746.1(477)

**І.А. Лурін,
В.В. Завалецькій,
Г.І. Тітов,
В.О. Волошин**

*Військово-медичне Управління СБ України
(нач. – д. мед. н., проф. І.А. Лурін)*

Ключові слова: медична служба СБ України, якість медичної допомоги

Key words: medical care department of Security service of Ukraine, quality of medical protection

ОРГАНІЗАЦІЙНІ ОСНОВИ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ В СИСТЕМІ СЛУЖБИ БЕЗПЕКИ УКРАЇНИ

Резюме. В роботі представлена розроблена та науко обоснована система управління і контролю якості надання медичної допомоги в системі СБ України. Її використання дозволило не тільки підвищити ефективність медичного забезпечення прикріпленого контингенту, а й забезпечило в повному обсязі надання медичної допомоги в відповідності з утвердженими в Україні стандартами якості.

Summary. In this work well elaborated and scientifically grounded system of medical care management and quality control is presented. Its implementation resulted not only in increasing medical protection efficiency for attached personal, but also in ensuring full scope health care delivery in accordance with quality standards established in Ukraine.

Сучасна концепція розвитку охорони здоров'я передбачає формування та розвиток системи оцінки якості медичної допомоги [2]. Якість та ефективне функціонування закладів охорони здоров'я належать до числа найбільш актуальних проблем в управлінні охороною здоров'я, безпосередньо пов'язаних з її кінцевими результатами [1]. Відомо, що в поняття якості медичної допомоги об'єднують два аспекти: об'єктивний (технічна якість) та суб'єктивний (якість, як вона сприймається пацієнтом). Необхідно відзначити, що до складових технічної якості відносять перш за все ефективність функціонування і структуру закладу охорони здоров'я (ресурси закладу, техніко-технологічну базу, медичний і управлінський персонал) та процеси медичного обслуговування [4, 6]. Проте особливо важлива роль в управлінні якістю медичної допомоги надається медичному персоналу, оскільки ставлення до роботи кожного медичного працівника має безпосередній вплив на результати роботи всього закладу в цілому. Водночас впровадження новітніх медичних технологій іноді може сприятися медичними працівниками закладів охорони здоров'я як фізично й емоційно несприятливий для них робочий елемент [3, 8].

Ці обставини визначають актуальність в організації й управлінні процесом надання медичної допомоги системи внутрішнього контролю з позиції системного управління якістю як у цивільних, так і у військових закладах охорони здоров'я.

Виходячи з цього, метою роботи визначено наукове обґрунтування системи контролю якості медичної допомоги в системі військово-медичної служби СБ України.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єкт дослідження – система медико-санітарного забезпечення СБ України.

Предмет дослідження – система контролю якості надання медичної допомоги прикріпленим контингентам СБ України.

Дослідження проводили із використанням соціально-гігієнічних методів: бібліосемантичного, логічного, системного аналізу, безпосереднього спостереження [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Військово-медичне управління (ВМУ) СБ України та підпорядковані йому відповідні підрозділи (заклади охорони здоров'я) здійснюють медико-санітарне забезпечення співробітників, військових пенсіонерів та членів їх сімей відповідно до діючого законодавства України та нормативно-правових актів СБ України [7].

Проведеним дослідженням було встановлено, що діюча система контролю якості надання медичної допомоги в системі СБ України була недосконалою й потребувала оптимізації через розробку та наукове обґрунтування її системної оптимізації.

Так, нами була розроблена, науково обґрунтована та впроваджена у роботу всіх закладів охорони здоров'я СБ України оптимізована система контролю та управління якістю медичної допомоги.

Загальна координуюча, консультативна та довідкова функції з питань організації управління якістю медичної допомоги в системі закладів охорони здоров'я СБ України покладаються на Клініко-експертну комісію (КЕК) ВМУ. У відокремлених підрозділах ВМУ функції контролю щодо організації управління якістю медичної

допомоги покладаються на начальника ВМС та медичні ради.

Контроль якості медичної допомоги в системі медико-санітарного забезпечення СБ України передбачає здійснення шляхом експертизи відповідності якості наданої медичної допомоги вимогам державних стандартів, нормативів, клінічних протоколів лікувально-консультативними комісіями, клініко-патологоанатомічними конференціями, профільними комісіями, а також лікарями (самоконтроль) та керівництвом ВМС (рис. 1).

Головним складовим елементом системи контролю якості медичної допомоги є метод експертної оцінки закінчених випадків лікування, що ґрунтується на порівнянні стандартів об'єму і якості медичної допомоги з фактичним наданням медичної допомоги відповідно до затвердженої технологічної документації.

Організація системи контролю якості медичної допомоги у ВМУ повинна передбачати:

1. Одержання своєчасної, достовірної, об'єктивної інформації про роботу лікувальних підрозділів, а саме: існування системи надання інформації для пацієнтів (розпорядок роботи підрозділів, права й обов'язки пацієнта, ліцензія на медичну практику, сертифікати акредитації закладу й клініко-діагностичної лабораторії та ін.); отримання інформації від медперсоналу та пацієнтів, яка аналізується й регулярно доводиться до начальників структурних підрозділів на оперативних нарадах; порівняння отриманих результатів з попереднім періодом; проведення аналізу показників результативності та дефектів надання медичної допомоги, з подальшим прийняттям управлінських рішень з цього приводу.

2. Знання медпрацівниками: порядку контролю якості; санітарно-гігієнічних нормативів та правил виробничої безпеки; положень про роботу закладу та структурних підрозділів; посадових інструкцій; правил оформлення й ведення медичної документації; наказів щодо зовнішнього та внутрішнього регламенту роботи закладу.

3. Здійснення роботи згідно з кваліфікаційною характеристикою та стандартами якості медичної допомоги відповідно до профілю роботи.

4. Наявність та знання середніми медичними працівниками технологічних стандартів роботи.

5. Забезпечення норм: санітарно-епідеміологічного благополуччя; епідеміологічної; охорони праці й техніки безпеки; протипожежної безпеки.

6. Стандартизація робочих місць (кабінетів).

7. Наявність методики (порядку) контролю якості.

8. Наявність розрахованих показників моделі кінцевих результатів діяльності ВМУ.

Робота ВМУ повинна будуватися на основі планування, колегіальності, зі встановленням персональної відповідальності кожного працівника за доручену справу.

Управління процесом контролю й оцінки якості у ВМУ повинно здійснюватися на основі комплексних планів діяльності закладу, планів проведення оперативних нарад та інших організаційних заходів, звітів щодо проведеної роботи, оцінки якості ведення медичної карти амбулаторних (стаціонарних) хворих.

Лікарський склад, який здійснює лікування хворих, повинен регулярно узгоджувати з начальником відділення чи заступником начальника поліклініки (госпіталю) план курації пацієнтів.

Контроль якості медичної допомоги повинен здійснюватися щоденно, вибірково, а результати перевірки з визначеною періодичністю обговорюються в колективі структурних підрозділів.

Виявлені дефекти в медичному обслуговуванні пацієнтів необхідно фіксувати в журналі експертної оцінки якості надання медичної допомоги, де відображається і перелік заходів їх усунення.

Якість сестринського догляду контролюється Координаційною радою медичних сестер ВМУ та Радою медичних сестер закладів охорони здоров'я СБ України, в коло обов'язків яких входить контроль за дотриманням стандартів сестринського догляду та оцінки якості їх виконання.

Обов'язковими є наявність і доступність інформації про права та обов'язки пацієнтів, відповідне ведення медичної документації з записами лікаря щодо визначення стану хворого, обсягу обстежень, лікування, на проведення яких повинен давати свою згоду кожний пацієнт, показання й порядок направлення хворих для надання їм спеціалізованої медичної допомоги.

Контроль та оцінка якості лікувально-профілактичної допомоги здійснюється начальником ВМУ, його заступниками та керівниками структурних (відокремлених) підрозділів Управління відповідно до розподілу функціональних обов'язків та стандартів якості медичної допомоги, розроблених на основі типових стандартів, якими лікарі та середній медперсонал керуються в своїй роботі.

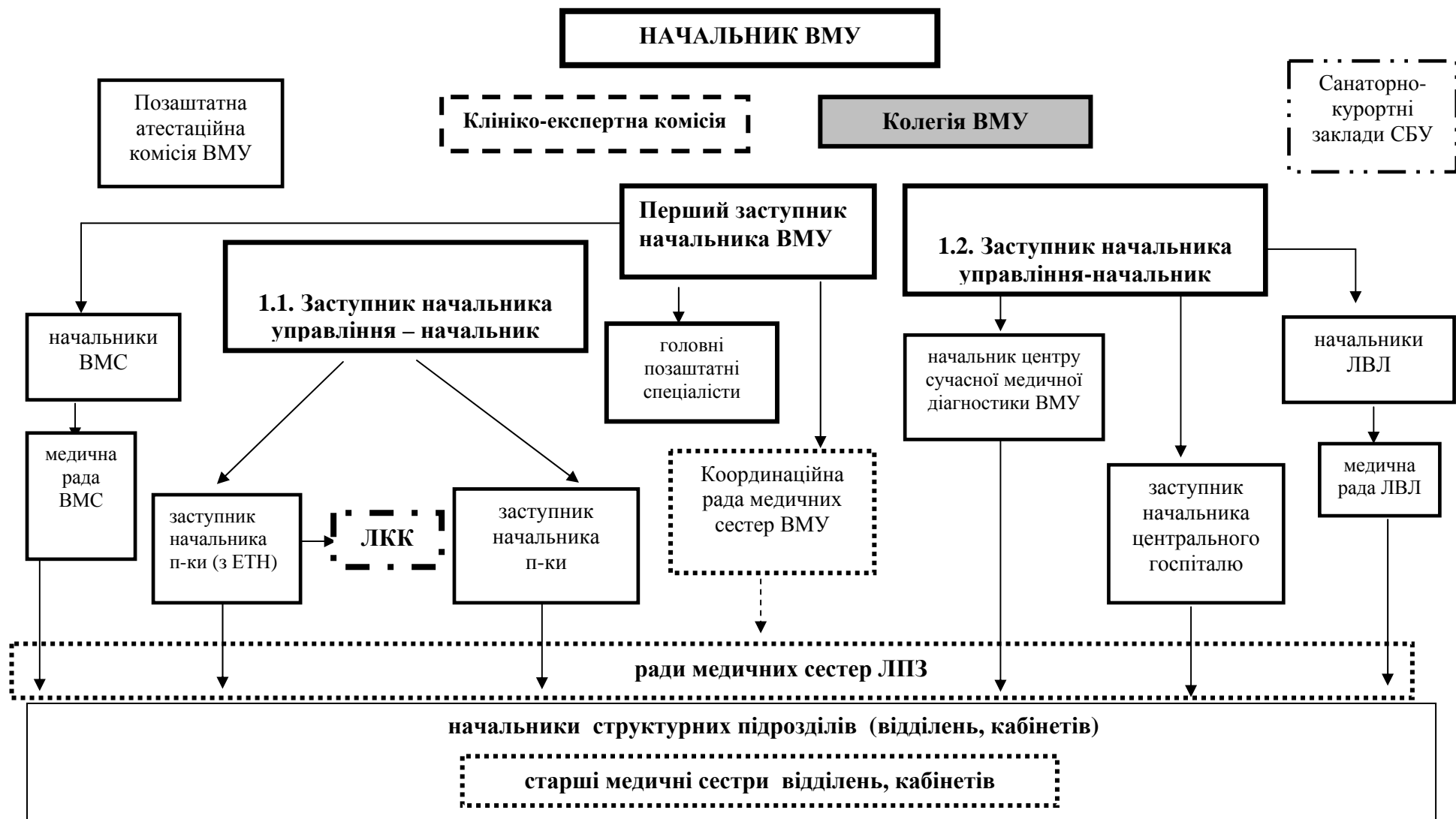


Рис. 1. Схема організації управління та контролю якості надання медичної допомоги в системі охорони здоров'я СБ України

Оцінку якості надання медичної допомоги прикріпленим контингентам у системі ВМУ СБ України доцільно проводити за розробленим нами алгоритмом:

1. Оцінка якості надання медичної допомоги прикріпленим контингентам лікарями, середнім та молодшим медичним персоналом ВМУ. Оцінка роботи керівного складу структурних та відокремлених підрозділів ВМУ.

1.1. І-й рівень системи оцінки якості надання медичної допомоги прикріпленим контингентам (рівень начальника відділення, кабінету, лабораторії).

1.1.1. За критеріями оцінки якості проводиться аналіз завершених випадків лікування хворих з оформленням експертної оцінки у відповідній обліковій формі та Переліку критеріїв оцінки якості надання медичної допомоги прикріпленим контингентам у медичних закладах СБ України. При оцінці випадку за певним критерієм може виставлятися бал у межах вказаного у Переліку значення.

1.1.2. Щотижнево на виробничих нарадах медпідрозділів проводити ознайомлення підлеглих з результатами експертизи та з прийнятими управлінськими рішеннями, що фіксуються в протоколах нарад.

1.1.3. Щоквартально підводяться підсумки

роботи щодо якості надання медичної допомоги із заповненням відповідних звітів з підрахунком середнього бала, розрахованого для кожного лікаря окремо та по підрозділу. На цих нарадах проводиться аналіз структури дефектів, відмічених у роботі лікарів відділення, та складається план заходів щодо їх усунення, що також відображається у звіті.

1.1.4. Начальник відділення оцінює:

- щоденно: 10% медичних карт амбулаторних хворих, які були на прийомі у лікарів (10% медичних карт стаціонарних хворих, які перебувають на лікуванні у відділенні госпіталю / лікарні відновного лікування, або яким було виконано обстеження – для параклінічних служб); всі випадки, коли проводилось ЛКК;

- щоквартально: 10% медичних карток хворих динамічної групи.

1.1.5. Визначення рівня якості медичного обслуговування пацієнта проводиться шляхом підрахунку загального бала конкретного випадку відповідно до граф затверджених облікових форм залежно від профілю відділення.

Для кожного медичного працівника рівень якості медичного обслуговування пацієнтів за звітний період визначається при заповненні таблиць форми Звіту щодо якості надання медичної допомоги за формулою:

ПР + ПД

$$РЯ = \frac{\quad}{2}, \text{ де}$$

РЯ - рівень якості медичного обслуговування пацієнтів лікарем (медичною сестрою, лаборантом, молодшою медичною сестрою);

ПР - показник результативності (розраховується окремо для кожного медичного працівника на підставі облікових форм як середнє арифметичне показників результативності всіх завершених випадків лікування хворих, по яким було проведено експертизу за звітний період у балах);

ПД - показник дефектів у балах.

Середній бал рівня якості надання медичної допомоги по медичному підрозділу розраховується як середнє арифметичне середніх балів рівнів якості надання медичної допомоги по кожному медичному працівнику структурного підрозділу.

1.1.6. Якість надання медичної допомоги по кожному випадку оцінюється в балах, значення яких наведені у таблиці 1.

1.1.7. Підготовка узагальнюючих звітів за результатами оцінки якості надання медичної допомоги.

1.1.8. Подання звітів надаються заступнику начальника лікувально-профілактичного закладу з лікувальної частини.

Таблиця 1

Шкала оцінки якості надання медичної допомоги

Результат якості медичної допомоги	Показники якості медичної допомоги	
	у балах	у відсотках
відмінний	9,2 – 10,0	92 – 100%;
добрий	8,5 – 9,1	85 – 91%;
задовільний	7,5 – 8,4	75 – 84%;
незадовільний	0 – 7,4	0 – 74%.

1.2. II-й рівень системи оцінки якості надання медичної допомоги прикріпленим контингентам (рівень заступника начальника лікувально-профілактичного закладу з лікувальною роботою).

1.2.1. Щоденно проводиться вибіркова експертиза якості надання медичної допомоги за результатами роботи лікарів, які знаходяться під його безпосереднім керівництвом. За результатами експертизи приймаються управлінські рішення, які доводяться до відома підлеглих на щотижневих виробничих нарадах лікувально-профілактичного закладу. Щоквартально розраховується середній бал рівня якості надання медичної допомоги вищезазначеними лікарями та заповнюються відповідні звітні форми.

1.2.2. Щоквартально проводиться оцінка якості роботи начальників відділень (кабінетів, лабораторій) щодо надання медичної допомоги.

1.2.3. Щоквартально проводиться аналіз анкетування пацієнтів, яким надавалась медична допомога.

1.2.4. Готуються зведені дані експертизи якості надання медичної допомоги прикріпленим контингентам у лікувально-профілактичному закладі та результати виконання моделі кінцевих результатів, які подаються начальнику лікувально-профілактичного закладу.

1.3. Заступник начальника лікувально-профілактичного закладу з експертизи ТВП (голова ЛКК закладу).

1.3.1. Щоденно проводиться експертиза якості надання медичної допомоги закінчених випадків лікування хворих, де була проведена фахівцями ЛКК. Вибірково проводиться аналіз якості надання медичної допомоги у випадках з тимчасовою втратою працездатності по відділенням (кабінетам) закладу (за планом) з відображенням отриманих результатів у відповідній обліковій формі. На щотижневих виробничих нарадах лікувально-профілактичного закладу доводяться до відома медперсоналу результати перевірок та прийняті управлінські рішення, які заносяться в протокол нарад.

1.3.2. Щоквартально проводиться порівняння показників ТВП за звітний період з відповідними показниками моделі кінцевих результатів.

1.3.3. Отримані результати експертизи якості надання медичної допомоги подаються у формі звіту начальнику лікувально-профілактичного закладу у встановлені терміни.

1.4. Оцінка якості надання медичної допомоги прикріпленим контингентам середнім та молодшим медичним персоналом (рівень старшої медичної сестри структурного підрозділу).

1.4.1. Щотижнево оцінюється якість надання медичної допомоги середнім і молодшим медичним персоналом відділення (кабінету, лабораторії) із занесенням результатів оцінки до відповідних облікових форм. Інформація начальника структурного підрозділу про окремі випадки дефектів якості надання медичної допомоги, з подальшим розглядом їх на нарадах відділення (кабінету, лабораторії). Результати обговорення заносяться в протоколи нарад.

1.4.2. Щоквартально розраховується середній персональний бал рівня якості надання медичної допомоги кожної медичної сестри, молодшої медичної сестри та розрахований середній бал по структурному підрозділу. Отримані результати у відповідній звітній формі подаються начальнику структурного підрозділу та у комісію Ради медичних сестер лікувально-профілактичного закладу.

1.4.3. Профільна комісія Ради медичних сестер при погодженні з начальниками структурних підрозділів оцінює якість організації надання медичної допомоги старшими медичними сестрами відділень, розраховує середні показники рівнів якості надання медичної допомоги, отримані серед середнього та молодшого медперсоналу закладу, які у відповідній звітній формі подаються начальнику лікувально-профілактичного закладу.

1.4.4. Звіт, який відображає якісні показники надання медичної допомоги за перше півріччя та звітний рік, звіт подається для узагальнення до Координаційної ради медичних сестер ВМУ.

1.5. III-й рівень системи оцінки якості надання медичної допомоги прикріпленим контингентам (рівень начальника лікувально-профілактичного закладу):

1.5.1. Проводиться розгляд скарг та експертиза проблемних випадків курації хворих із прийняттям управлінських рішень, які доводяться до відома медперсоналу закладу на щотижневих нарадах.

1.5.2. Щоквартально проводиться оцінка якості роботи заступників начальника лікувально-профілактичного закладу по організації надання медичної допомоги та головної медичної сестри із заповненням відповідної облікової форми. Проводиться розрахунок середніх показників рівнів якості надання медичної допомоги прикріпленим контингентам у лікувально-профілактичному закладі за звітний період. При розрахунку вищезазначених показників враховуються середні показники рівнів якості надання медичної допомоги, отримані серед середнього та молодшого медперсоналу закладу, що пред-

ставлені Радою медичних сестер. Крім того, проводиться порівняння показників діяльності медичного закладу за звітний період з відповідними показниками моделі кінцевих результатів із заповненням відповідної звітної форми та порівняння показників діяльності медичного закладу з відповідними показниками інших лікувально-профілактичних закладів регіону, статистичними даними ВООЗ та іншим.

1.5.3. У клініко-експертну комісію ВМУ СБУ (далі – КЕК) щоквартально подається звіт про виконання моделей кінцевих результатів та аналітична довідка в текстовому варіанті щодо якості надання медичної допомоги в лікувально-профілактичному закладі, прийнятих управлінських рішень та їх результативності.

1.5.4. Отримані результати доводяться до відома медперсоналу закладу на щоквартальних підсумкових медичних радах з прийняттям управлінських рішень та заслуховуванням резуль-

татів роботи щодо усунення недоліків. При цьому начальник лікувально-профілактичного закладу контролює виконання прийнятих управлінських рішень щодо якості надання медичної допомоги.

Модель кінцевих результатів як узагальнений якісний показник, що характеризує ефективність діяльності та дефекти в роботі лікувально-профілактичного закладу, розраховується з урахуванням показників результативності (ПР), дефектів (ПД), нормативних значень (НЗ) показників та шкали оцінки досягнутих результатів. Нормативні значення показників затверджуються розпорядженням начальника ВМУ на підставі розрахунків, які надаються організаційно-інформаційним відділом ВМУ на кожний квартал та за рік. Показники дефектів нормативних значень не мають, оскільки повинні дорівнювати нулю.

Показники результативності (ПР) визначаються за формулою:

$$ПР = НО + ((ФП - НП) \times ОВ) \text{ у разі, якщо знак відхилення „+”, або}$$

$$ПР = НО - ((ФП - НП) \times ОВ) \text{ у разі, якщо знак відхилення „-”,}$$

де:

НО – нормативна оцінка цієї моделі в балах;

ФП – фактичний показник;

НП – нормативний показник;

ОВ – одиниці вимірювання відхилення;

Показники дефектів (ПД) визначаються як добуток фактичного показника на одиницю вимірювання відхилення:

$$ПД = ФП \times ОВ$$

Інтегральна оцінка якості надання медичної допомоги визначається за коефіцієнтом досяг-

нення результату (КДР). Коефіцієнт досягнення результату визначається відношенням різниці між реально досягнутою сумою балів показників результативності та сумою балів дефектів до суми нормативних значень всіх показників результативності і розраховується за формулою:

$$КДР = \frac{\Sigma (ПР_1, ПР_2 \dots ПР_n) - \Sigma (ПД_1, ПД_2 \dots ПД_n)}{\Sigma (НЗ_1, НЗ_2 \dots НЗ_n)}$$

Отримане значення КДР зіставляється зі шкалою, яка характеризує рівень досягнення якості надання медичної допомоги (табл.2).

Таблиця 2

Шкала оцінки коефіцієнту досягнення результату

Результат виконання	Коефіцієнт досягнутого результату
Повне	0,85 – 1,0
Неповне	0,70 – 0,84
Мінімальне	0,50 – 0,69
Невиконання	менше 0,50

Значущим показником якості медичної допомоги слід вважати й рівень якості лікування (РЯЛ), який розраховується за формулою:

$$РЯЛ = (ОНЗ + ОЯ) : 200\%, \text{ де}$$

ОНЗ – оцінка виконання набору діагностичних, лікувально-оздоровчих заходів і доказовість постановки діагнозу;
ОЯ – оцінка якості лікування (стан здоров'я пацієнта після закінченого лікування).

У свою чергу, величину показника ОНЗ можна визначити за формулою:

$$ОНЗ = 0,5 \times ОДЗ + 0,1 \times ОД + 0,4 \times ОЛЗ, \text{ де}$$

ОДЗ – оцінка виконання діагностичних заходів, %;
 ОД – оцінка діагнозу, %;
 ОЛЗ – оцінка лікувально-оздоровчих заходів, %.

Значення цих показників визначають за величинами, наведеними в таблицях 3-6.

Таблиця 3

Шкала оцінки діагностичних заходів (ОДЗ, %)

Діагностичне обстеження не проведене	0
Виконані окремі малоінформативні обстеження	25
Обстеження проведено наполовину	50
Обстеження проведено майже повністю	75
Обстеження проведено повністю	100

2. IV-й рівень системи оцінки якості надання медичної допомоги прикріпленим контингентам (заступники начальника ВМУ, Клініко-експертна комісія ВМУ СБУ (далі - КЕК).

2.1. Заступники начальника ВМУ контролюють якість надання медичної допомоги відповідно до розподілу їх функціональних обов'язків.

2.2. КЕК:

2.2.1. Діє відповідно до затвердженого Положення про КЕК;

2.2.2. У поточному режимі організує перевірки діяльності закладів охорони здоров'я СБ України щодо якості надання медичної допомоги відповідно до затвердженого плану, розгляд випадків грубих порушень стандартів надання медичної допомоги, діагностичного та лікувального процесу, що призвели до тяжких наслідків та ін.;

2.2.3. Організує підготовку матеріалів для проведення тематичних Колегій ВМУ за планом, затвердженим начальником ВМУ;

2.2.4. Щорічно готує звіт щодо проведеної роботи, який надається начальнику ВМУ і оголошується на підсумковій річній колегії ВМУ.

Таблиця 4

Шкала оцінки встановленого діагнозу (ОД, %)

Невідповідність між встановленим діагнозом і клініко-діагностичними даними	0
Відсутність розгорнутого клінічного діагнозу із вказівкою стадії, локалізації, порушення функції, наявності ускладнень	50
Встановлено розгорнутий клінічний діагноз з вказівкою стадії, локалізації, порушення функції, наявності ускладнень	5
Встановлено розгорнутий клінічний діагноз основного та супутніх захворювань	100

3. V-й рівень системи оцінки якості надання медичної допомоги прикріпленим контингентам (начальник ВМУ та Колегія ВМУ):

3.1. Начальник ВМУ:

3.1.1. Здійснює загальне управління якістю медичної допомоги з плануванням заходів щодо підвищення її якості та контролем за їх виконанням;

3.3.1. Забезпечує проведення зовнішнього контролю якості надання медичної допомоги у

закладах охорони здоров'я СБ України (Державної акредитації, ліцензування), зв'язки з МОЗ України та лікувально-профілактичними закладами інших відомств стосовно питання управління якістю.

3.2. Колегія ВМУ є вищим органом управління якістю надання медичної допомоги в системі охорони здоров'я СБ України і діє відповідно до Положення про Колегію ВМУ.

Таблиця 5

Шкала оцінки лікувально-оздоровчих заходів (ОЛЗ, %)

Лікувально-оздоровчі заходи практично не проводились	0
Виконані окремі малоефективні процедури, маніпуляції та заходи	25
Лікувально-оздоровчі заходи виконані наполовину	50
Лікувально-оздоровчі заходи виконані майже повністю; є окремі недоліки	75
Набір лікувально-оздоровчих заходів виконано повністю	100

Шкала оцінки стану здоров'я пацієнта після закінчення лікування та реабілітації (ОЯ, %)

Очікувані результати лікувально-діагностичного процесу та реабілітації практично відсутні	0
Незначне покращення здоров'я при явних відхиленнях результатів параклінічних досліджень від нормативних значень	50
Досягнуто очікуваних результатів лікувально-профілактичного процесу та реабілітації, проте спостерігаються помірні відхилення результатів параклінічних досліджень від норми	75
Отримані результати повністю відповідають очікуваним результатам	100

ПІДСУМОК

Проведене наукове обґрунтування, розробка та впровадження уніфікованих основ управління та контролю якості надання медичної допомоги в системі СБ України дозволило не тільки підвищити ефективність її функціонування, але й

об'єктивно забезпечити надання медичної допомоги відповідно до затверджених стандартів надання медичної допомоги в єдиному медичному просторі України.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Задачи по достижению здоровья для всех. Политика здравоохранения для Европы. – Копенгаген: ЕРБ ВОЗ, 1993. -183 с.
2. Карпов О.Э. Управленческие технологии в хирургической практике как основа совершенствования качества оказания медицинской помощи / О.Э. Карпов // Проблемы управления здравоохранением. – 2005. - № 4. – С. 37-41.
3. Мотивация медицинского персонала при антикризисном управлении лечебно-профилактическим учреждением / С.Л. Вардосанидзе, И.Б. Шишкина, А.М. Михайловский, Н.В. Сорокина // Проблемы управления здравоохранением. – 2005.-№ 3. – С. 49-54.
4. Основні шляхи подальшого розвитку системи охорони здоров'я в Україні / під заг. ред. В.М. Лехан, В.М. Рудого. – К.: Вид-во Раєвського, 2005. – С. 65-69.
5. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / під. за ред. Ю.В. Вороненка, В.Ф. Москаленка. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 680 с.
6. Стратегічні напрямки розвитку охорони здоров'я в Україні / В.М. Лехан, Н.М. Лакіза-Сачук, В.М. Войцеховський [та ін.] / під. заг. ред. Лехан В.М. -К.: Сфера, 2001. – 176 с.
7. Тітов Г.І. Організаційні аспекти функціонування системи медико-санітарного забезпечення особового складу органів СБ України в режимі повсякденної готовності / Г.І. Тітов // Медичні перспективи. – 2010. – Т. XV, № 2. – С. 118-122.
8. Тітов Г.І. Удосконалення якості медичної допомоги як складова підвищення ефективності діяльності медичних закладів / Г.І. Тітов // Запороз. мед. журнал. – 2005. – № 6 (33). – С. 65-68.



УДК 616-085(092) ПЕРЦЕВА Т.А.

ТЕТЯНА ОЛЕКСІЇВНА ПЕРЦЕВА (до ювілею від дня народження)

26 березня відзначає свій ювілей перший проректор, завідувач кафедри факультетської терапії та ендокринології Дніпропетровської медичної академії, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Тетяна Олексіївна Перцева.

Тетяна Олексіївна народилась у місті Норильськ. З юності мріяла стати лікарем, тому у виборі майбутньої професії у неї не було жодного сумніву. У 1975 р. вона з відзнакою закінчила лікувальний факультет Дніпропетровського медичного інституту.

Свої перші професійні кроки Т. О. Перцева робила «на передовій» практичної охорони здоров'я, працюючи дільничним терапевтом міської лікарні № 5 м. Дніпропетровська.

Однак діяльна та невгамовна натура молодого фахівця потребувала подальшого розвитку, і у 1980 р. Тетяна Олексіївна вступає до клінічної ординатури під керівництвом професора Інни Іларіонівни Крижановської. З цього часу вся її подальша трудова діяльність пов'язана з Alma mater – Дніпропетровською державною медичною академією. У ДМА Т. О. Перцева з 1983 р. працювала асистентом, а згодом і доцентом кафедри госпітальної терапії № 1, деканом лікувального факультету, з 1991 р. і до теперішнього часу – завідувачем кафедри факультетської терапії та ендокринології, з 1993 р. – проректором з навчально-виховної роботи, а нині – першим проректором. У 1993 р. вона була затверджена у вченому званні професора.

З самого початку своєї діяльності в інституті Тетяна Олексіївна зацікавилась наукою. У колі її дослідницьких інтересів завжди були й залишаються найактуальніші клінічні питання та пошук можливостей допомогти самим тяжким



хворим. Цей факт зумовив вибір тем дисертаційних робіт: у 1984 р. під керівництвом члена-кореспондента НАМН України, професора Людмили Василівни

Новицької-Усенко Т. О. Перцева захистила кандидатську дисертацію за темою «Гемосорбція в комплексном лечении больных тяжелой формой инфекционной бронхиальной астмы и астматическим статусом», а у 1992 р. – докторську дисертацію за темою «Клинико-диагностические и терапевтические

аспекты поражения зритроцитарных мембран у больных хроническим бронхитом по мере нарастания дыхательной недостаточности».

І сьогодні наукові захоплення професора Т. О. Перцевої стосуються дуже широкого спектру питань. Тетяна Олексіївна – один з найшанованіших терапевтів України, засновник власної школи пульмонологів. Вона – активний учасник розробки Українських консенсусів з діагностики та лікування бронхіальної астми, пневмонії, хронічного обструктивного захворювання легень. Під керівництвом Т. О. Перцевої проводяться дослідження щодо особливостей перебігу, діагностики, лікування й профілактики патології органів дихання, розробляються методи реабілітації хворих з урахуванням отриманих наукових результатів. Вона приділяє велику увагу впровадженню й удосконаленню нових методів досліджень. За її участі впроваджуються схеми лікування пульмонологічних хворих з урахуванням впливу лікарських препаратів на серцево-судинну систему та шлунково-кишковий тракт.

Інші наукові напрямки, які розробляються професором Т. О. Перцевою, присвячені питанням ендокринології, кардіології та психофізіо-

логічним і психотерапевтичним аспектам захворювань внутрішніх органів.

Т. О. Перцева – незаперечний авторитет серед вітчизняних та європейських вчених. Вона – один з ведучих фахівців-пульмонологів нашої країни, незмінний член оргкомітетів, співголовиюча та доповідач на Національних конгресах з хвороб органів дихання. Протягом трьох років Т. О. Перцева була секретарем клінічної групи та Національним делегатом від України Європейського Респіраторного Товариства (ЄРТ). Багато років Тетяна Олексіївна є доповідачем, а декілька разів – головою секцій на щорічних європейських конгресах пульмонологів.

Велику увагу професор Т. О. Перцева приділяє становленню молодих науковців. Під її керівництвом виконано та захищено 1 робота на здобуття наукового ступеня доктора та 27 – на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, виконуються 2 докторські та 8 кандидатських дисертацій. Роботи її учнів відзначені премією АМН України для молодих вчених (2000 р.), премією Кабінету Міністрів України (2011 р.), численними грантами ЄРТ.

Власним прикладом Тетяна Олексіївна стимулює професійний ріст своїх вихованців. Постійно бути в курсі останніх наукових досягнень, володіти найсучаснішими методиками дослідження, бути на крок попереду завжди і в усьому – це її фірмовий, «Перцевський», стиль.

Але все ж основна мета всіх наукових розробок Тетяни Олексіївни – це покращення якості та ефективності лікування хворих. Під керівництвом Т. О. Перцевої та за її підтримки у Дніпропетровську вперше створені та постійно функціонують «Астма-школа» й «Школа для хворих на хронічний бронхіт», «Школа для пацієнтів високого серцево-судинного ризику», «Школа для хворих на цукровий діабет». У 1997 р. в рамках Всеукраїнської програми «Здорові легені України» нею було відкрито регіональний консультативно-діагностичний кабінет «Пульміс», згодом – аналогічний кабінет «Спіро». Для лікарів міста організований постійно діючий семінар з актуальних проблем пульмонології.

Кафедра факультетської терапії та ендокринології, очолювана професором Перцевою, є базою Фармакологічного комітету України для проведення міжнародних багатоцентрових рандомізованих досліджень.

Багатогранна діяльність Т. О. Перцевої не обмежується лише наукою та лікуванням. Як перший проректор медичної академії вона зай-

мається викладацькою і громадською діяльністю. Саме професор Т. О. Перцева очолює в академії роботу щодо впровадження новітніх навчальних технологій.

У 1995 р. Тетяна Олексіївна взяла участь в обговоренні й доекспериментальному «народженні» ідеї запровадження об'єктивного контролю якості освіти в Україні в рамках партнерства агенції міжнародного розвитку США з Росією та Україною в галузі медичної освіти. У 1996 р. у Барселоні та у 2003 р. у Берні вона взяла участь у засіданнях «круглого столу» на конференціях асоціації медичної освіти Європи в обговоренні питань реформування медичної освіти в Україні, у 2005 р. – у національній нараді зі стратегії розвитку вищої професійної освіти в охороні здоров'я України за участю експертів ВООЗ та Всесвітньої федерації медичної освіти.

У 2000–2003 рр. як член робочої групи МОЗ України професор Т. О. Перцева активно працювала над розробкою складових галузевих стандартів вищої освіти. За впровадження здобутків педагогічної науки в освітню практику у 2009 р. Дніпропетровська медична академія була нагороджена бронзовою медаллю. На міжнародних виставках «Сучасні навчальні заклади – 2009» та «Сучасні навчальні заклади – 2010» академія була нагороджена срібними медалями, крім того у 2010 р. – ще й золотою медаллю у номінації «Інноватика у вищій освіті», а у 2011 р. – золотою медаллю на міжнародній виставці «Сучасні навчальні заклади – 2011» у номінації «Упровадження системи компетенцій як основа підготовки конкурентоздатних фахівців у вищій школі».

Т. О. Перцева багато років є членом експертної ради Вищої атестаційної комісії України, головою Дніпропетровського обласного товариства терапевтів, членом Українського товариства фізіатрів та пульмонологів, Українського товариства алергологів, секретарем клінічної групи Європейського респіраторного товариства, членом редакційних колегій фахових журналів: «Медичні перспективи», «Астма і алергія», «Український пульмонологічний журнал», «Український терапевтичний журнал», «Український хіміотерапевтичний журнал», «Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія», «Український вісник медико-соціальної експертизи».

Тетяна Олексіївна Перцева відзначена багатьма державними нагородами: вона – Заслужений працівник народної освіти України, Відмінник охорони здоров'я України, неодноразово нагороджувалась Почесними грамотами

МОЗ України, Кабінету Міністрів України, Дніпропетровської обласної державної адміністрації, нагороджена відзнакою за розвиток міста Дніпропетровська та медаллю Князя Володимира. У 2003 р. Тетяна Олексіївна обрана членом-кореспондентом НАМН України.

Професор Т. О. Перцева – автор 542 наукових і методичних праць, у тому числі учбових програм, підручників з ендокринології та невідкладних станів в клініці внутрішніх хвороб, 3 монографій, 19 навчальних посібників і методичних рекомендацій, 2 інформаційних листів, 6 патентів, 3 галузевих нововведень.

Але якою б зайнятою не була Тетяна Олек-

сіївна, в центрі її уваги, перш за все, – людина. Про її чуйне серце можуть розказати і близькі, і друзі, і колеги, і хворі. Для кожного у неї знаходиться добре слово, мудра порада, щире бажання допомогти.

І сьогодні колектив кафедри факультетської терапії та ендокринології від всієї душі вітає з ювілеєм свого керівника – видатного вченого, мудрого вчителя, грамотного та милосердного лікаря, людину чистих помислів і справ. Щиро бажаємо Тетяні Олексіївні міцного здоров'я, нових яскравих ідей та реалізації найсмівливіших планів, миру та добробуту, здійснення всіх бажань!

*З глибокою повагою, колектив кафедри факультетської терапії та ендокринології
Ректорат та профком Державного закладу «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»
Дніпропетровське обласне товариство терапевтів
Редакція журналу «Медичні перспективи»*

